

Analiza Kliniczna

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 12 lipca 2022 r.

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Spis treści

Wykaz skrótów.....	8
Streszczenie	12
ANALIZA KLINICZNA	24
1 Cel opracowania.....	25
2 Metodyka	25
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	25
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	26
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	26
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	27
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	29
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	29
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	29
2.2 Ocena bezpieczeństwa	30
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	30
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	30
2.5 Analiza statystyczna.....	31
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	32
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	39
5 Anifrolumab + SoC vs placebo + SoC – badania z randomizacją.....	42
5.1 Opis metodyki włączonych badań	42
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	51
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	51
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	67
5.2.3 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna	72
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	77
5.4 Skuteczność kliniczna.....	85
5.4.1 Odpowiedź na leczenie BICLA (<i>BILAG-Based Composite Lupus Assessment</i>)	90
5.4.1.1 Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi BICLA	90
5.4.1.1.1 Analiza w podgrupach wyróżnionych względem leczenia stosowanego wyjściowo.....	94
5.4.1.1.2 Analiza w podgrupach wyróżnionych względem sygnatury genowej IFN	96

5.4.1.1.3	Analiza w podgrupach wyróżnionych względem innych charakterystyk.....	98
5.4.1.2	Analiza poszczególnych komponentów odpowiedzi BICLA.....	106
5.4.1.3	Odpowiedź BICLA wraz z wystąpieniem dodatkowych punktów końcowych	109
5.4.1.4	Czas do utrzymującej się odpowiedzi BICLA	112
5.4.2	Odpowiedź na leczenie SRI (<i>SLE responder index</i>).....	113
5.4.2.1	Analiza w podgrupach wyróżnionych względem leczenia stosowanego wyjściowo ..	120
5.4.2.2	Analiza w podgrupach wyróżnionych względem sygnatury genowej IFN	121
5.4.2.3	Analiza poszczególnych komponentów odpowiedzi SRI4	121
5.4.3	Roczna częstość zaostrzeń TRU (<i>flares</i>).....	125
5.4.3.1	Średnia częstość zaostrzeń TRU.....	125
5.4.3.1.1	Analiza w podgrupach wyróżnionych względem leczenia stosowanego wyjściowo 126	
5.4.3.1.2	Analiza w wybranych podgrupach chorych.....	127
5.4.3.2	Odsetek pacjentów z określoną liczbą zaostrzeń (<i>flare</i>) TRU.....	131
5.4.3.2.1	Analiza w wybranych podgrupach	133
5.4.3.3	Czas do pierwszego zaostrzenia TRU	139
5.4.4	Utrzymane zmniejszenie dawki doustnych kortykosteroidów OCS.....	140
5.4.4.1	Analiza w podgrupach wyróżnionych względem leczenia stosowanego wyjściowo ..	142
5.4.4.2	Analiza w wybranych podgrupach	143
5.4.1	Wystąpienie niskiej aktywności choroby (LLDAS – <i>Lupus Low Disease Activity State</i>)	147
5.4.1	Aktywność choroby w skali SLEDAI-2K (<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000</i>).....	148
5.4.1.1	Odpowiedź w skali SLEDAI-2K.....	150
5.4.1	Aktywność choroby w skali BILAG (<i>British Isles Lupus Assessment Group</i>)	151
5.4.1.1	Odpowiedź w skali BILAG.....	152
5.4.1.2	Istotna (<i>major</i>) odpowiedź kliniczna.....	155
5.4.2	Rozległość i ciężkość zmian skórnych CLASI (<i>Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index</i>) 155	
5.4.2.1	Analiza poszczególnych domen wskaźnika CLASI-A	160
5.4.2.2	Analiza w podgrupach wyróżnionych względem sygnatury genowej IFN	162
5.4.3	Liczba tkliwych oraz opuchniętych stawów.....	163
5.4.3.1	Analiza w podgrupach wyróżnionych względem sygnatury genowej IFN	165
5.4.1	Ogólna ocena stanu zdrowia przez lekarza (PGA, ang. <i>Physician's Global Assessment</i>)... 166	

5.4.1.1	Zmiana wyniku ogólnej oceny stanu zdrowia	166
5.4.1.2	Odsetek pacjentów z poprawą wyniku PGA \geq 0,3 punktu	167
5.4.2	Całkowita odpowiedź nerkowa (CRR, <i>complete renal response</i>)	168
5.4.1	Białkomocz	169
5.4.2	Jakość życia	170
5.4.2.1	Poprawa objawów zmęczenia (FACIT-F)	170
5.4.2.1.1	Analiza w podgrupach wyróżnionych względem sygnatury genowej IFN	171
5.4.2.2	Ocena jakości życia w skali SF-36	172
5.4.2.2.1	Analiza w podgrupach wyróżnionych względem sygnatury genowej IFN	175
5.4.2.3	Ocena nasilenia bólu w skali NRS	176
5.4.2.4	Ocena jakości życia w skali LupusQoL	176
5.5	Bezpieczeństwo	178
5.5.1	Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych	178
5.5.2	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)	181
5.5.3	Poszczególne zdarzenia niepożądane	187
5.5.4	Zdarzenia niepożądane w podgrupach chorych wyróżnionych względem wcześniejszego stosowania leków biologicznych	195
5.5.5	Szczegółowa ocena ryzyka wystąpienia pólpaśca w badaniach <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> 197	
6	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	200
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	203
8	Badania w toku	205
9	Wyniki	207
10	Dyskusja	218
11	Ograniczenia	224
12	Wnioski końcowe	227
13	Załączniki	229
13.1	Szczegóły oceny RoB2 badań RCT	229
13.2	Wykresy metaanaliz dla parametrów względnych EBM	232
13.3	Wykresy dla parametrów względnych EBM – analizy podgrup	246
13.4	Opis skal wykorzystanych w raporcie	249
13.4.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	249
13.4.2	Skala Jadad	253

13.4.3	Skala NICE	254
13.4.4	Skala NOS	254
13.4.5	Skala AMSTAR 2	257
13.4.1	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F)</i>	264
13.4.2	<i>Short Form - 36 Health Survey Questionnaire (SF-36)</i>	265
13.4.3	<i>Patient Health Questionnaire 8 – PHQ-8</i>	265
13.4.4	<i>Columbia-Suicide Severity Rating Scale – C-SSRS</i>	266
13.4.5	<i>Patient’s Global Assessment – PtGA</i>	267
13.4.6	Kliniczne skale pomiaru aktywności choroby	267
13.4.6.1	SLEDAI-2K (<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000</i>)	268
13.4.6.2	Wskaźnik BILAG-2004 (<i>British Isles Lupus Assessment Group</i>)	272
13.4.6.3	Porównanie wskaźnika SLEDAI-2K i BILAG-2004	277
13.4.7	Ocena stopnia ciężkości choroby z wykorzystaniem wskaźników SLEDAI-2K i BILAG-2004 278	
13.4.8	Ocena odpowiedzi na leczenie BICLA (BILAG-Based Composite Lupus Assessment) i SRI4 (SLE responder index)	279
13.4.9	Inne miary oceny aktywności TRU	282
13.4.9.1	Ogólna ocena przez lekarza PGA (<i>Physician Global Assessment</i>)	282
13.4.9.2	Wskaźnik CLASI (<i>Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index</i>)	282
13.4.9.3	Stan niskiej aktywności choroby LLDAS (<i>Lupus Low Disease Activity State</i>)	283
13.4.9.4	SDI (SLICC/ACR <i>damage index</i>)	283
13.4.10	Kryteria kwalifikacyjne TRU wg ACR z 1997 r.	284
13.4.11	Rozpoznanie TRU wg ACR i EULAR 2019	285
13.4.12	Lupus Quality of Life - LupusQoL	288
13.4.13	Klasyfikacja nefropatii toczniowej wg ISN/RPS z 2003 r.	288
13.5	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	290
13.6	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	293
13.7	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia	295
13.8	Przeglądy systematyczne włączone do raportu	296
13.9	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia	296

13.10	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	297
13.11	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	298
13.11.1	MUSE	298
13.11.2	TULIP-1.....	303
13.11.3	TULIP-2.....	313
13.11.4	TULIP-LN1	322
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	331
	Spis Tabel.....	332
	Spis Wykresów.....	337
	Piśmiennictwo	340

Wykaz skrótów

ACE	Konwertaza angiotensyny (z ang. <i>Angiotensin-Converting-Enzyme</i>)
ACR	Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (z ang. <i>American College of Radiology</i>)
ADA	Adalimumab
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AESI	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (z ang. <i>Adverse Events of Special Interest</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa, ALT, ALAT, AIAT (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (z ang. <i>Acute Myeloid Leukemia</i>)
ANA	Przeciwciała przeciwnjądrowe (z ang. <i>Antinuclear Antibody</i>)
ANI	Anifrolumab
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
APL	Ostra białaczka promielocytowa (z ang. <i>Acute Promyelocytic Leukemia</i>)
APS	Zespół antyfosfolipidowy (z ang. <i>Antiphospholipid Syndrome</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase, Aspartate Aminotransferase</i>)
AZA	Azatiopryna
BCG	Szczepionka Bacillus Calmette-Guérin
bd.	Brak danych
BICLA	Ocena odpowiedzi na leczenie BICLA (z ang. <i>BILAG-Based Composite Lupus Assessment</i>)
BILAG	Wskaźnik służący do oceny aktywności tocznia rumieniowatego układowego (z ang. <i>British Isles Lupus Assessment Group index</i>)
CHOL	Kolestyramina
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CLASI	Wskaźnik służący do oceny i rejestrowania aktywności i przewlekłego występowania objawów skórnych tocznia rumieniowatego układowego (z ang. <i>Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index</i>)
CMV	<i>Cytomegalovirus</i>
CRR	Całkowita odpowiedź nerkowa (z ang. <i>complete renal response</i>)
CTX	Cyklofosfamid
CVA	Incydent naczyniowo-mózgowy (z ang. <i>Cerebrovascular accident</i>)
CYC	Cyklosporyna (z ang. <i>Cyclosporin</i>)
DGN	Dolna granica normy
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
dsDNA	Dwuniciowy DNA (z ang. <i>double - stranded DNA</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
eGFR	Szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>estimated Glomerular Filtration Rates</i>)

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

EKG	Badanie elektrokardiograficzne
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EULAR	Europejska liga do walki z reumatyzmem (z ang. <i>European League Against Rheumatism</i>)
FACIT	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GGN	Górna granica normy
GKS	Glikokortykosteroidy, kortykosteroidy, glukortykostroidy
GMR	Stosunek średnich geometrycznych (z ang. <i>Geometric Mean Ratio</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
hCG	Gonadotropina kosmówkowa
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICF	Pisemna zgoda na udział w badaniu (z ang. <i>Informed Consent Filled</i>)
IFN	Interferon
IFNGS	Stopień ekspresji genów sygnatury interferonu (z ang. <i>Interferon Gene Signature</i>)
IM	Domięśniowo (z ang. <i>Intramuscular</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
IV	Dożylnie (łac. <i>in venam</i>)
IXRS	Interaktywny system głosowy i internetowy (z ang. <i>Interactive Voice/Web Response System</i>)
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (z ang. <i>Lactate Dehydrogenase</i>)
LEF	Leflunomid
LLDAS	Stan niskiej aktywności choroby LLDAS (z ang. <i>Lupus Low Disease Activity State</i>)
LN	Toczniowe zapalenie nerek (z ang. <i>Lupus Nephritis</i>)
LOCF	Ostatni dostępny wynik (z ang. <i>Last Observation Carried Forward</i>)
MAD	Mediana odchylenia bezwzględnego wokół mediany (z ang. <i>Median Absolute Deviation</i>)
MCS	Podskala oceniająca funkcjonowanie psychiczne pacjenta (z ang. <i>Mental Component Summary</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MIZO	Mizorybina
MMF	Mykofenolan mofetylu
MRI	Rezonans magnetyczny (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MTP	Metyloprednizolon
MTX	Metotreksat

MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
ND	Nie dotyczy
nDNA	Jądrowe DNA (z ang. <i>nuclear DNA</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
OCS	Doustne glikokortykosteroidy (z ang. <i>Oral Glucocorticosteroids</i>)
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
OTC	Leki dostępne bez recepty lekarskiej (z ang. <i>Over-The-Counter drugs</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p.p.	Punkt procentowy
PBO	Placebo
PCS	Podskala oceniająca funkcjonowanie fizyczne pacjenta (z ang. <i>Physical Component Summary</i>)
per	Percentyl
PGA	Ogólna ocena przez lekarza (z ang. <i>Physician Global Assessment</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PL	Program lekowy
PLT	Trombocyty, płytki krwi (z ang. <i>Platelets</i>)
PP	Populacja zgodna z protokołem badania (z ang. <i>Per-Protocol</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i>)
PRR	Częściowa odpowiedź nerkowa (z ang. <i>Partial Renal Response</i>),
PS	Przegląd systematyczny
QFT-G	Test w kierunku gruźlicy (z ang. <i>QuantiFERON-TB Gold</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
ROB	Ocena ryzyka pojawienia się błędu systematycznego (z ang. <i>Risk of Bias</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)

RTG	Badanie obrazowe radiologiczne
RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Event</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SAP	Plan analizy statystycznej
SC	Podskórnice (łac. <i>Subcutis</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SDI	Wskaźnik oceny nieodwracalnych uszkodzeń u pacjentów z TRU niezależnie od ich przyczyny (z ang. <i>SLICC/ACR damage index</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SJC	Liczba obrzękniętych stawów (z ang. <i>Swollen Joint Count</i>)
SLEDAI	Wskaźnik służący do oceny aktywności toczenia rumieniowatego układowego (z ang. <i>the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>)
SLICC	<i>The Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics</i>
SoC	Standardowa terapia (z ang. <i>Standard Of Care</i>)
SRI	Odpowiedź na leczenie według wskaźnika SRI (z ang. <i>SLE Responder Index</i>)
TAC	Takrolimus (z ang. <i>Tacrolimus</i>)
TB	Gruźlica (łac. <i>Tuberculosis</i> , z ang. <i>Tubercule Bacillus</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TJC	Liczba tkliwych stawów (z ang. <i>Tender Joint Count</i>)
TK	Tomografia komputerowa
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
TRU	Toczeń rumieniowaty układowy
TTP	Zakrzepowa plamica małopłytkowa (z ang. <i>Thrombotic Thrombocytopenic Purpura</i>)
UPCR	Stosunek białka do kreatyniny w moczu (z ang. <i>Urine-Protein Creatinine Ratios</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
USG	Ultrasonografia
VAS	Wizualna skala analogowa (z ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
VDRL	Test przesiewowy na syfilis (z ang. <i>Venereal Diseases Research Laboratory</i>)
WBC	Leukocyty, krwinki białe (z ang. <i>White Blood Cell</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Saphnelo™ (anifrolumab, ANI) w leczeniu uzupełniającym u dorosłych chorych z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym (TRU) (ang. *systemic lupus erythematosus*, SLE) o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny anifrolumabu w

leczeniu pacjentów z aktywnym układowym toczeniem rumieniowatym.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii anifrolumabu włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z rozpoznaniem TRU na podstawie obowiązujących kryteriów klasyfikacyjnych EULAR/ACR, oraz z aktywną chorobą definiowaną jako:
 - [redacted], lub
 - [redacted] oraz
 - [redacted]
 - [redacted];
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** anifrolumab (Saphnelo™) dożylnie (i.v.), w dawce 300 mg co 4 tygodnie [ANI] zgodnie z aktualną ChPL, + SoC;
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** standardowa opieka medyczna [SoC]/placebo [PBO];
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** przeżycie

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

całkowite; odpowiedź na leczenie BICLA (*BILAG-Based Composite Lupus Assessment*); odpowiedź na leczenie SRI (*SLE responder index*); roczna częstość zaostrzeń TRU (*flares*); utrzymane zmniejszenie dawki doustnych kortykosteroidów OCS; wystąpienie niskiej aktywności choroby (*LLDAS – Lupus Low Disease Activity State*); aktywność choroby w skali SLEDAI-2K (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*); aktywność choroby w skali BL-LAG (*British Isles Lupus Assessment Group*); rozległość i ciężkość zmian skórnych CLASI (*Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index*); liczba tkliwych oraz opuchniętych stawów; ogólna ocena stanu zdrowia (PGA, ang. *Physician's Global Assessment*); odpowiedź nerkowa/białkomocz; jakość życia; bezpieczeństwo

- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa

przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 5 przeglądów systematycznych: *Bruce 2022a, Fairley 2020, Koh 2020, Lee 2021 i Shamliyan 2017*, które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym oraz prezentowanych wniosków dotyczących efektywności klinicznej anifrolumabu.

Anifrolumab + SoC vs placebo + SoC - badania z randomizacją

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 4 duże, wieloośrodkowe próby kliniczne z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem utrzymywanym za pomocą placebo: *MUSE, TULIP-1, TULIP-2 i TULIP-LN1*, w których testowano wyższość (*superiority*) leczenia anifrolumabem dożylnym (IV) w dawce 300 mg co 4 tygodnie (q4w) nad placebo (PBO) u dorosłych chorych na aktywną, umiarkowaną do ciężkiej postać tocznia rumieniowatego układowego (TRU) pomimo leczenia standardowego; lub w przypadku badania *TULIP-LN1* chorych z aktywnym, proliferacyjnym toczniowym zapaleniem nerek (LN) klasy III/IV. Aktywność choroby analizowanej populacji była podobnej wielkości, na co wskazują podobne średnie początkowe wyniki wskaźnika SLEDAI-2K.

Wyniki badań zaprezentowano na podstawie 7 publikacji:

- badanie *MUSE*: publikacje *Furie 2017, Furie 2018, Merrill 2018, Morand 2018*;

- badanie *TULIP-1*: publikacja *Furie 2019*;
- badanie *TULIP-2*: publikacja *Morand 2020*;
- badanie *TULIP-LN1*: publikacja *Jayne 2022*.

Ponadto uwzględniono publikacje prezentujące dodatkowe analizy do włączonych badań RCT: publikację *Tummala 2021* (zintegrowana analiza badań *MUSE*, *TULIP-1* i *TULIP-2*, dotycząca oceny bezpieczeństwa anifrolumabu); *Furie 2021*, *Furie 2021a* i *Morand 2022* (zintegrowane analizy *post-hoc* badań *TULIP-1* i *TULIP-2* prezentujące dodatkowe wyniki oceny skuteczności); *Vital 2022* (zintegrowana analiza *post-hoc* badań III fazy *TULIP-1* i *TULIP-2* zawierająca dodatkowe wyniki skuteczności w podgrupach); *Bruce 2022b* (analiza *post-hoc* zgodności wyników oceny skuteczności przy użyciu BICLA i SRI4 w badaniach II i III fazy *TULIP-1*, *TULIP-2* oraz *MUSE*); *Strand 2022* (zintegrowana analiza *post-hoc* badań III fazy *TULIP-1* i *TULIP-2* oceniająca wyniki punktów końcowych raportowanych przez pacjentów w zależności od odpowiedzi BICLA).

Dodatkowo włączono 9 doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe wyniki włączonych do analizy badań z randomizacją *TULIP-1* i *TULIP-2* (z lub bez uwzględnienia badania *MUSE*), opublikowanych w artykułach pełnotekstowych: *Furie 2021a* (ocena w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie biologiczne, tak vs nie), *Kalunian 2021* (wyniki w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na czas trwania TRU), *Kalunian 2022* (pogłębiona analiza danych dotyczących reakcji nadwrażliwości na anifrolumab), *Manzi 2021* (analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na rodzaj stosowanego SoC), *Manzi 2022* (dodatkowe dane dotyczące wpływu anifrolumabu na neuropsychiatryczne manifestacje depresji i ryzyko samobójstw),

Morand 2021 (wyniki oceny LLDAS), *Van Vollenhoven 2022* (dodatkowe dane dotyczące utrzymywania się odpowiedzi BICLA i aktywności choroby w skali BILAG) oraz *Werth 2020* i *Werth 2022* (dodatkowe wyniki oceny wskaźnika CLASI).

W badaniach chorzy, oprócz anifrolumabu w grupie ocenianej interwencji i placebo w ramieniu kontrolnym, otrzymywali standardową terapię (SoC): w badaniach *MUSE*, *TULIP-1* i *TULIP-2* musieli być leczeni w stabilnych dawkach co najmniej jednym z leków: doustne glikokortykosteroidy (prednizon lub równoważnik), leki antymalaryczne, azatiopryna, mykofenolan mofetylu/kwas mykofenolowy, metotreksat lub mizorybina (*TULIP-1* i *TULIP-2*), natomiast w badaniu *TULIP-LN1* dotyczącym pacjentów z aktywnym toczeniem nerkowym wymagano leczenia w stabilnych dawkach doustnymi kortykosteroidami oraz mykofenolanem mofetylu [MMF]. Badania charakteryzowały się bardzo dobrą jakością, otrzymując 5/5 punktów w skali Jadad.

Włączone badania obejmowały 364 i 365 pacjentów w *TULIP-1* i *TULIP-2*, 203 w *MUSE* i 94 w *TULIP-LN1*. We wszystkich badaniach uczestniczyli pacjenci ze średnim ogólnym wynikiem wskaźnika SLEDAI-2K około 10-11 punktów, co wskazuje na umiarkowaną do ciężkiej postać choroby (postać umiarkowana 6-12 punktów, ciężka > 12), w tym w badaniach *TULIP-1* i *TULIP-2* wynik ≥ 10 uzyskało około 70% pacjentów, a w *TULIP-LN1* ponad 50%. Ocena nasilenia choroby wg wskaźnika BILAG-2004 była przedstawiona w badaniach *TULIP-1* i *TULIP-2*, gdzie ciężką postać TRU (wynik ≥ 1 BILAG A) miała około połowa włączonych pacjentów, a druga połowa postać umiarkowaną (wynik ≥ 2 BILAG B). Natomiast ogólny wynik oceny PGA wynosił 1,68-1,9 punktu w badaniach *MUSE*, *TULIP-1* i *TULIP-2* średni (w 0-3 punktowej skali, gdzie 0 oznacza całkowity brak aktywności choroby).

Średnia początkowa dawka GKS wynosiła ponad 10 mg/dobę prednizonu lub odpowiednika (11-13 mg/dobę, a w badaniu *TULIP-LN1* 22 mg/dobę). W badaniach *TULIP 1* i *2* co najmniej dwie klasy leków stosowało 49% chorych, a dostne GKS wraz z lekami przeciwmalarycznymi i immunosupresyjnymi 26%.

W badaniach *TULIP 1* i *2* wymagano próby redukcji doustnych glikokortykosteroidów w przypadku pacjentów stosujących dawkę wyjściowo ≥ 10 mg/dzień prednizonu lub równoważnika, do dawki $\leq 7,5$ mg/dzień pomiędzy tygodniami 8 i 40. Zmniejszenie dawki było także dozwolone u innych pozostałych pacjentów. W badaniu *TULIP-LN1* wszyscy chorzy otrzymali puls dożylnego metyloprednizonu (500 mg) w okresie 10 dni od randomizacji, następnie obowiązkowo zredukowano dawkę doustnych glikokortykosteroidów do ≤ 10 mg/dzień w tygodniu 12 and $\leq 7,5$ mg/dzień w tygodniu 24 (prednizonu lub równoważnika). MMF był zredukowany do dawki 2g/dzień w tygodniu 8. W tygodniach 40-52 wymagano stałych dawek doustnych GKS i MMF. W badaniu *MUSE* zalecano, w zależności od decyzji badacza, redukcję dawki doustnych glikokortykosteroidów.

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź na leczenie BICLA (*BILAG-Based Composite Lupus Assessment*)

- odpowiedź BICLA wymaga co najmniej częściowej poprawy, ale we wszystkich narządach z ciężką lub umiarkowaną aktywnością choroby;
- metaanaliza badań *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2* wskazuje na istotne statystycznie 59% zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania **odpowiedzi na leczenie według kryteriów BICLA** (w okresie 52 tygodni) po zastosowaniu

anifrolumabu: RB = 1,59 (95% CI: 1,33; 1,89), $p < 0,0001$, NNT = 7 (95% CI: 5; 10); podobny wynik obserwowano w zintegrowanej analizie prób *TULIP-1* i *TULIP-2*, RB = 1,55 (95% CI: 1,29; 1,87), $p < 0,0001$, NNT = 6 (95% CI: 5; 11);

- w grupach wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie obserwowano spójne wyniki (*TULIP-1* oraz *TULIP-2*), w podgrupie pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej OCS wraz z lekami przeciwmalarycznym oraz immunosupresyjnym (czyli w podgrupie z najcięższym przebiegiem choroby) efekt był nawet silniejszy niż w populacji ogólnej: RB = 1,70 (95% CI: 1,20; 2,41), $p = 0,0027$, NNT = 5 (95% CI: 3; 13).
- podobnie spójny efekt anifrolumabu potwierdzono w badaniu *TULIP-2* w innych wyróżnionych podgrupach pacjentów, w podgrupie chorych stosujących wyjściowo **OCS w dawce < 10 mg/dzień**, odpowiedź BICLA obserwowano znamienne częściej w grupie anifrolumabu MD = 20,1 (95% CI: 6,5; 33,7); w podgrupie chorych otrzymujących wyjściowo **≥ 10 mg/dzień** wynik był spójny, ale nie przekroczył istotności statystycznej: MD = 12,0 (95% CI: -2,5; 26,6);
- zintegrowana analiza prób *TULIP-1* oraz *TULIP-2* wykazała istotnie częstszą odpowiedź BICLA u chorych poddanych terapii anifrolumabem niezależnie od punktacji SLEDAI-2K w momencie skryningu, wyjściowej dawki OCS i wartości BMI, a także w podgrupie z wysoką ekspresją genów sygnatury genowej IFN, płci żeńskiej, w wieku ≥ 18 do 65 lat, rasy białej i azjatyckiej, regionu Europy, Ameryki Łacińskiej i USA/Kanady, o początku choroby w wieku dorosłym i z co

- najmniej jedną nieprawidłową wartością parametrów anty-dsDNA, C3 lub C4;
- w przeprowadzonych metaanalizach prawdopodobieństwo uzyskania **odpowiedzi BICLA utrzymującej się 3 miesiące** było o 64% wyższe w grupie ANI: RB = 1,64 (95% CI: 1,28; 2,10), $p < 0,0001$, NNT = 8 (95% CI: 6; 15); **przez przynajmniej pół roku** było już o 81% wyższe niż w grupie placebo: RB = 1,81 (95% CI: 1,35; 2,44), $p < 0,0001$, NNT = 9 (95% CI: 6; 16); przez **przynajmniej 9 miesięcy** było o 93% wyższe w grupie ANI: RB = 1,93 (95% CI: 1,28; 2,91), $p = 0,0016$, NNT = 13 (95% CI: 8; 32), natomiast **przez rok** było już niemal 5-krotnie wyższe po zastosowaniu anifrolumabu: RB = 4,79 (95% CI: 2,15; 10,69), $p = 0,0001$;
 - metaanaliza wskazywała na istotne zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia **utrzymującej się** (od wystąpienia do końca okresu obserwacji, tj. do 52 tygodnia) **odpowiedzi BICLA** w danym czasie (analiza typu czas do zdarzenia) w grupie chorych otrzymujących anifrolumab, w porównaniu do grupy placebo: HR = 1,86 (95% CI: 1,50; 2,31), $p < 0,0001$;
 - ocenie poddano także prawdopodobieństwo wystąpienia jednocześnie **odpowiedzi BICLA oraz dodatkowych punktów końcowych**; ogólnie, im występowała bardziej restrykcyjna kombinacja punktów końcowych, tym anifrolumab bardziej zwiększał jej prawdopodobieństwo, wszystkie wyniki były statystycznie (metaanaliza MUSE, TULIP-1 oraz TULIP-2):
 - BICLA + trwałe zmniejszenie dawki OCS: RB = 1,69 (95% CI: 1,38; 2,06), $p < 0,0001$, NNT = 7 (95% CI: 5; 11);
 - BICLA + brak zaostrzeń (*flares*) po 12 tygodniu: RB = 1,88 (95% CI: 1,53; 2,30), $p < 0,0001$, NNT = 6 (95% CI: 4; 8);
 - BICLA + trwałe zmniejszenie dawki OCS + brak zaostrzeń (*flares*) po 12 tygodniu: RB = 2,05 (95% CI: 1,61; 2,61), $p < 0,0001$, NNT = 6 (95% CI: 5; 9);
 - BICLA + SRI4: 1,71 (95% CI: 1,42; 2,06), $p < 0,0001$, NNT = 6 (95% CI: 5; 9).

Odpowiedź na leczenie SRI (*SLE responder index*)

- SRI wymaga pełnego ustąpienia objawów w określonym obszarze, by zarejestrować zmianę, nie uwzględnia częściowej poprawy, poprawa natomiast nie jest konieczna we wszystkich narządach z ciężką lub umiarkowaną aktywnością choroby. Wyróżnia się kilka możliwych stopni odpowiedzi - od SRI4 do SRI8 - w zależności od zmniejszenia punktacji skali SLEDAI-2K, tj. odpowiednio o $\geq 4, 5, 6, 7$ lub 8 punktów;
- metaanaliza (MUSE, TULIP-1 oraz TULIP-2) spójnie wskazywała na zwiększenie **prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi SRI** w grupie anifrolumabu, przy czym w przypadku odpowiedzi **SRI4** (RB = 1,37 [95% CI: 0,89; 2,12], $p = 0,1551$), **SRI5** (RB = 1,38 [95% CI: 1,01; 1,88], $p = 0,0427$) oraz **SRI6** (RB = 1,40 [95% CI: 0,96; 2,04], $p = 0,0843$) wyniki nie przekroczyły progu znamienności statystycznej przy zastosowaniu modelu **efektów zmiennych**, ze względu na heterogeniczność generowaną przez badanie TULIP-1. Niemniej obliczenia

wykonane za pomocą **efektów stałych** wskazywały na znamienne zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia tych punktów końcowych w grupie anifrolumabu - **SRI4**: RR = 1,31 (95% CI: 1,12; 1,53), p = 0,0007, NNT = 9 (95% CI: 6; 21); **SRI5**: RR = 1,36 (95% CI: 1,14; 1,64), p = 0,0008, NNT = 10 (95% CI: 7; 22) oraz **SRI6**: RR = 1,38 (95% CI: 1,15; 1,66), p = 0,0006, NNT = 10 (95% CI: 6; 21). W przypadku zastosowania bardziej restrykcyjnych kryteriów odpowiedzi obserwowano istotne statystycznie różnice wskazujące na zwiększenie prawdopodobieństwa ich uzyskania po zastosowaniu anifrolumabu - **SRI7**: RB = 1,62 (95% CI: 1,27; 2,08), p = 0,0001, NNT = 9 (95% CI: 6; 18) oraz **SRI8**: RB = 1,59 (95% CI: 1,23; 2,05), p = 0,0004, NNT = 10 (95% CI: 7; 22);

- wyniki zintegrowanej analizy prób *TULIP-1* i *TULIP-2* były spójne z przeprowadzoną metaanalizą i również wskazywały na istotne zwiększenie prawdopodobieństwa odpowiedzi SRI4 u pacjentów poddanych terapii anifrolumabem w porównaniu do placebo, RB = 1,30 (95% CI: 1,11; 1,52), NNT = 9 (95% CI: 6; 21); podobny efekt stwierdzono w podgrupie cechującej się wysoką ekspresją genów sygnatury genowej IFNGS, RB = 1,37 (95% CI: 1,15; 1,64), p = 0,0004, NNT = 7 (95% CI: 5; 15), natomiast w podgrupie o niskiej ekspresji wynik nie był znamienny statystycznie (p = 0,9864).

Roczna częstość zaostrzeń TRU (*flares*)

- metaanaliza stosunku **średniej rocznej częstości** zaostrzeń (*TULIP-1*, *TULIP-2*) wskazuje na istotne zmniejszenie zaostrzeń TRU po zastosowaniu

anifrolumabu, w porównaniu z placebo: stosunek częstości wyniósł 0,75 (95% CI: 0,59; 0,95), p = 0,0148;

- anifrolumab znamienne zmniejszył **odsetek pacjentów z co najmniej jednym zaostrzeniem** TRU (metaanaliza *TULIP-1* i *TULIP-2*): RR = 0,78 (95% CI: 0,65; 0,93), p = 0,0067, NNT = 13 (95% CI: 8; 43), podobnie jak **odsetek z co najmniej dwoma zaostrzeniami**: RR = 0,70 (95% CI: 0,50; 0,99), p = 0,0433; NNT = 19 (95% CI: 10; 429);
- obserwowano istotne zmniejszenie **ryzyka wystąpienia zaostrzeń** po zastosowaniu anifrolumabu w porównaniu do placebo u pacjentów z wyjściową dawką OCS ≥ 10 mg/dzień **uzyskujących docelowe zmniejszenie** OCS (do $\leq 7,5$ mg/dzień), zarówno w badaniu *TULIP-1*, jak i w próbie *TULIP-2*, a także w połączonej populacji obu tych badań: RR = 0,46 (95% CI: 0,28; 0,73), p = 0,0013, NNT = 5 (95% CI: 3; 11). W podgrupie chorych z wyjściową dawką OCS ≥ 10 mg/dzień nieuzyskujących docelowego zmniejszenia OCS, różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie osiągnęły progu znamienności statystycznej (p = 0,8162 dla połączonej populacji obu badań);
- w połączonej populacji badań *TULIP-1* oraz *TULIP-2* **czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia** TRU był istotnie dłuższy w grupie ANI - mediana 140 (zakres: 24-376) dni vs 119 (zakres: 21-370) dni w grupie placebo: HR = 0,70 (95% CI: 0,55; 0,89), p = 0,03;
- w analizie podgrup zintegrowanych prób *TULIP-1* i *TULIP-2* obserwowano istotne zmniejszenie rocznej średniej liczby zaostrzeń choroby u pacjentów leczonych anifrolumabem niezależnie

od wieku, u osób płci żeńskiej, o BMI ≤ 28 kg/m², o początku choroby w wieku dorosłym, stosujących wyjściowo co najmniej 10 mg OCS dziennie, z co najmniej 10 punktami w skali SLEDAI-2K w momencie skryningu, z co najmniej jednym nieprawidłowym oznaczeniem anty-dsDNA, C3 lub C4 oraz cechujących się wysoką ekspresją genów sygnatury genowej IFN.

Utrzymane zmniejszenie dawki doustnych kortykosteroidów OCS

- zintegrowana analiza prób *TULIP-1* i *TULIP-2* wskazuje na istotną przewagę anifrolumabu w porównaniu do placebo pod względem prawdopodobieństwa uzyskania trwałego zmniejszenia dawki OCS, RB = 1,58 (95% CI: 1,23; 2,04), p = 0,0004, NNT = 6 (95% CI: 4; 12); znamienne statystycznie różnice stwierdzono w następujących podgrupach: chorzy w wieku ≥ 18 do 65 lat, płci żeńskiej, o BMI ≤ 28 kg/m², rasy białej, z regionu Europy i Ameryki Łacińskiej, o początku choroby w wieku dorosłym, z punktacją SLEDAI-2K ≥ 10 w momencie skryningu, z wysoką ekspresją genów sygnatury genowej IFN oraz niezależnie od oznaczeń anty-dsDNA, C3 lub C4;
- wynik metaanalizy (*MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*) wskazuje na istotnie o 60% wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia trwałego (od 40 do 52 tygodnia) **zmniejszenia dawki OCS** (do $\leq 7,5$ mg/dzień u pacjentów z wyjściową dawką ≥ 10 mg/dzień) po zastosowaniu anifrolumabu, w porównaniu do placebo: RB = 1,60 (95% CI: 1,27; 2,01), p < 0,0001, NNT = 6 (95% CI: 4; 11).

Wystąpienie niskiej aktywności choroby (LLDAS - *Lupus Low Disease Activity State*)

- anifrolumab w porównaniu z placebo istotnie zwiększał prawdopodobieństwa **wystąpienia LLDAS** (SLEDAI-2K < 4 bez aktywności w istotnych narządach, brak nowych oznak aktywności choroby, PGA < 1, dawka OCS < 7,5 mg/dzień oraz dobra tolerancja leków immunosupresyjnych) w danym czasie: HR = 1,76 (95% CI: 1,35; 2,30), p < 0,001;
- anifrolumab znamienne zwiększał **odsetek pacjentów z LLDAS** w okresie 52 tygodni obserwacji: 17,5% vs 10,6%, OR = 1,8 (95% CI: 1,2; 2,8), p = 0,008; jak również szansę pozostania w statusie **LLDAS przez przynajmniej 20% czasu** obserwacji (OR = 1,8 [95%: 1,2; 2,7], p = 0,004) oraz **50%** (OR = 1,9 [95% CI: 1,0; 3,4], p = 0,035).

Aktywność choroby skali SLEDAI-2K (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*)

- Skala SLEDAI-2K obejmuje 24 ważne deskryptory choroby (16 klinicznych oraz 8 laboratoryjnych) opisujących 9 narządów, przy czym różna waga przypisywana jest do narządów. Zmiana w skali SLEDAI o co najmniej 4 punkty jest uznawana za istotną klinicznie.
- w badaniu *MUSE* u pacjentów otrzymujący anifrolumab znamienne częściej występowała **istotna klinicznie poprawa** według skali SLEDAI-2K (zmniejszenie o ≥ 4 punkty): 62,6% vs 43,1%, RB = 1,45 (95% CI: 1,11; 1,90), p = 0,0068, NNT = 6 (95% CI: 4; 17); jak również **niska aktywność choroby** (SLEDAI-2K ≤ 2): 35,4% vs 17,7%, RB = 2,00 (95% CI: 1,22; 3,29), p = 0,0061, NNT =

6 (95% CI: 4; 18); oraz **remisja choroby** (SLEDAI-2K = 0): 18,2% vs 7,8%, RB = 2,32 (95% CI: 1,06; 5,09), p = 0,0359, NNT = 10 (95% CI: 6; 90);

- metaanaliza *TULIP-1* i *TULIP-LN1* wskazuje na istotnie większą **redukcję punktacji SLEDAI-2K** po 52 tygodniach w grupie anifrolumabu: MD = -0,86 (95% CI: -1,57; -0,16), p = 0,0169.

Aktywność choroby w skali BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*)

- Skala BILAG obejmuje ocenę 97 zagadnień dotyczących 9 narządów, wszystkie objawy w zakresie poszczególnych narządów mają jednakową wagę;
- **zmniejszenie wyniku skali BILAG** w badaniu *TULIP-1* po 52 tygodniach wynosiło -13,00 (SD: 8,01) punktów w grupie ANI i była znamienne większa od placebo -10,70 (SD: 7,72): MD = -2,30 (95% CI: -4,11; -0,49), p = 0,0128;
- w badaniu *MUSE* pacjenci otrzymujący anifrolumab częściej uzyskiwali **istotną (major) odpowiedź kliniczną** według skali BILAG niż chorzy z placebo - 19,2% vs 6,9%: RB = 2,80 (95% CI: 1,23; 6,36), p = 0,0141, NNT = 9 (95% CI: 5; 32);
- prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi według kryteriów BICLA, która utrzymywała się przez co najmniej 12 miesięcy (ocena w tygodniach 4-52), było istotnie większe po zastosowaniu anifrolumabu w porównaniu do placebo, zarówno pod względem domeny mięśniowo-szkieletowej, RB = 1,52 (95% CI: 1,06; 2,16), p = 0,0219, NNT = 15 (95% CI: 9; 96), jak i śluzówkowo-skinnej, RB = 2,43 (95% CI: 1,52; 3,89), p = 0,0002, NNT = 10 (95% CI: 7; 20).

Rozległość i ciężkość zmian skórnych CLASI (*Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index*)

- **poprawa CLASI o przynajmniej 50%** w okresie 52 tygodni wśród pacjentów z punktacją wyjściową ≥ 10 (metaanaliza *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*) występowała u znamienne wyższego odsetka pacjentów w grupie anifrolumabu: RB = 1,52 (95% CI: 1,09; 2,11), p = 0,0129, NNT = 5 (95% CI: 3; 20). Istotne różnice między grupami wystąpiły już w 12 tygodniu leczenia.
- prawdopodobieństwo wystąpienia **utrzymującej się poprawy CLASI o co najmniej 50%** w danym czasie było znamienne wyższe w grupie anifrolumabu: HR = 1,74 (95% CI: 1,17; 2,58), p = 0,0058;
- w zintegrowanej analizie prób *TULIP-1* i *TULIP-2* u pacjentów poddanych terapii anifrolumabem stwierdzono poprawę w zakresie zmniejszenia nasilenia rumienia i łuski/hipertrofii i brak pogorszenia łysienia lub zajęcia błon śluzowych w porównaniu do grupy placebo, niezależnie od podgrup wyróżnionych pod względem przewlekłej czy rozszerzonej manifestacji skinnej.

Liczba tkliwych oraz opuchniętych stawów

- metaanaliza *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2* wskazuje na znamienne wyższe prawdopodobieństwo **zmniejszenia liczby tkliwych lub opuchniętych stawów o $\geq 50\%$** w grupie anifrolumabu w porównaniu do placebo: RB = 1,31 (95% CI: 1,04; 1,65), p = 0,0212, NNT = 9 (95% CI: 5; 50); podobny wynik obserwowano także w połączonej populacji prób *TULIP-1* i *TULIP-2*, RB = 1,32 (95%

CI: 1,04; 1,68), $p = 0,0231$, NNT = 9 (95% CI: 5; 58).

Ogólna ocena stanu zdrowia przez lekarza (PGA, *Physician's Global Assessment*) oraz pacjentów (PtGA, *Patient's Global Assessment*)

- wynik metaanalizy badań *TULIP-1* oraz *TULIP-LN1* wskazywał, że zastosowanie anifrolumabu wiązało się ze znacząco większą poprawą wyniku oceny PGA względem grupy kontrolnej: MD = -0,20 (95% CI: -0,33; -0,07), $p = 0,0035$;
- wyniki badania *TULIP-LN1* oraz połączonej analizy prób *TULIP-1* i *TULIP-2* wskazywały na liczbową poprawę oceny PtGA w grupie pacjentów stosujących ANI w porównaniu z placebo, jednak różnice te nie były istotne statystycznie;
- w badaniu *MUSE* obserwowano znacząco wyższy odsetek chorych uzyskujących kliniczną poprawę wyniku PGA ($\geq 0,3$ punktu) w przypadku anifrolumabu w porównaniu z grupą placebo: 74,8% vs 53,9%: RB = 1,39 (95% CI: 1,12; 1,71), $p = 0,0026$, NNT = 5 (95% CI: 3; 13).

Całkowita odpowiedź nerkowa (CRR, *complete renal response*)

- w żadnym z rozpatrywanych porównań danych badania *TULIP-LN1* nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami (anifrolumabu oraz placebo) w prawdopodobieństwie uzyskania różnie definiowanej odpowiedzi nerkowej, a także utrzymanej redukcji OCS oraz odpowiedzi z jednoczesnym utrzymaniem zmniejszenia OCS.

Białkomocz

- wartość UPCR (stosunek białka do kreatyniny w moczu) ulegała poprawie (zmniejszenie wartości średniej geometrycznej zmiany) w trakcie badania *TULIP-LN1*, wynosząc w grupie anifrolumabu 0,65 mg/mg po 12 tygodniach, 0,47 po 24 tygodniach oraz 0,41 po 36 tygodniach (0,71, 0,56 oraz 0,43 w grupie placebo);
- po 52 tygodniach średnia zmiana UPCR wynosiła 0,33 (95% CI: 0,19; 0,56) w grupie ANI oraz 0,30 (95% CI: 0,18; 0,50) w grupie placebo - różnice te nie były istotne statystycznie.

Ocena jakości życia

- metaanaliza danych badań *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2* wskazywała na istotne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania poprawy objawów zmęczenia w skali FACIT-F po zastosowaniu anifrolumabu: RB = 1,28 (95% CI: 1,06; 1,55), $p = 0,0099$, NNT = 13 (95% CI: 8; 51); podobny wynik uzyskano w zintegrowanej analizie prób *TULIP-1* i *TULIP-2*, RB = 1,30 (95% CI: 1,04; 1,62), $p = 0,0208$, NNT = 13 (95% CI: 7; 79);
- w badaniu *MUSE* pacjenci otrzymujący anifrolumab liczbowo częściej uzyskiwali poprawę funkcjonowania psychicznego oraz fizycznego (według skali SF-36) niż chorzy otrzymujący placebo, ale obserwowane różnice nie były istotne statystycznie, odpowiednio RB = 1,37 (95% CI: 0,91; 2,08), $p = 0,1340$ oraz RB = 1,24 (95% CI: 0,90; 1,70), $p = 0,1876$;
- w zintegrowanej analizie badań *TULIP-1* i *TULIP-2* u chorych stosujących anifrolumab obserwowano większą niż w przypadku placebo poprawę w zakresie ocen poszczególnych domen

kwestionariusza SF-36, ale różnice te nie były istotne statystycznie; znacząco częściej stwierdzono natomiast istotną klinicznie poprawę (MCID) w większości składowych (PCS, MCS, rola ograniczeń fizycznych, ból fizyczny, ogólne zdrowie, witalność, funkcjonowanie społeczne, rola ograniczeń emocjonalnych i zdrowie psychiczne);

- w zintegrowanej analizie badań *TULIP-1* i *TULIP-2* zmniejszenie nasilenia bólu ocenionego w skali NRS obserwowano zarówno u chorych leczonych anifrolumabem, jak i stosujących placebo, a różnica między ramionami nie była istotna statystycznie;
- w zintegrowanej analizie badań *TULIP-1* i *TULIP-2* pacjenci poddani terapii anifrolumabem uzyskali znamienne częściej minimalną istotną klinicznie poprawę w składowych „planowanie” oraz „zmęczenie” kwestionariusza LupusQoL, odpowiednio RB = 1,25 (95% CI: 1,01; 1,55), p = 0,0389, NNT = 13 (95% CI: 7; 212) oraz RB = 1,24 (95% CI: 1,00; 1,53), p = 0,0486, NNT = 14 (95% CI: 7; 1149).

Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa oparto przede wszystkim na publikacji *Tummala 2021* (uzupełniająco: abstrakty konferencyjne *Kalunian 2022* i *Manzi 2022*), prezentującej ocenę w połączonej populacji badań *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2* oraz w miarę dostępności danych na badaniu *TULIP-LN1*.

W ocenie ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych:

- odnotowano istotne zwiększenie ryzyka ≥ 1 AEs podczas terapii

anifrolumabem w porównaniu do placebo w metaanalizie dostępnych danych: RR = 1,09 (95% CI: 1,03; 1,15), p = 0,0013, NNH = 14 (95% CI: 9; 35);

- obserwowano brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia ciężkich (*serious*) AEs, zgonu z powodu AEs oraz przerwania leczenia z powodu AEs;
- wszystkie obserwowane reakcje nadwrażliwości i reakcje związane z wlewem miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, nie prowadziły do przerwania leczenia anifrolumabem i rzadko prowadziły do wdrożenia premedykacji.

W ocenie zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI):

- nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia AESI ogółem, nieoportunistycznych poważnych zakażeń, zakażeń oportunistycznych, reakcji anafilaktycznych, reakcji związanych z wlewem leku, nowotworów złośliwych, grypy, zapalenia naczyń (bez związku z TRU), istotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, a także zakażeń ogółem oraz aktywnej lub utajonej gruźlicy;
- metaanaliza danych ze wszystkich ocenianych badań wskazywała na istotny, niemal czterokrotny wzrost ryzyka wystąpienia półpaśca po zastosowaniu anifrolumabu: RR = 3,84 (95% CI: 1,94; 7,61), NNH = 19 (95% CI: 13; 35), p < 0,0001, ale ogółem zdarzenia półpaśca wystąpiły u mniej niż 10% chorych (7,3% vs 1,9%, ANI vs PBO), i w większości miały charakter łagodny (2,0% vs 0,2%, ANI vs PBO) bądź umiarkowany (3,7% vs 1,1%, ANI vs PBO) i dotyczyły

skóry; stosowano leczenie przeciwwirusowe i zmiany ustępowały bez konieczności przerwania leczenia ;według danych z połączonej analizy badań *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*.

W ocenie poszczególnych zdarzeń niepożądanych:

- w większości odnotowanych zdarzeń nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami;
- istotnie częściej po stronie anifrolumabu stwierdzano zdarzenia związane z zakażeniem układu oddechowego - ryzyko wystąpienia ogólnie takich zakażeń było ponad 7-krotnie wyższe w grupie ANI w porównaniu z grupą PBO: RR = 7,11 (95% CI: 1,62; 31,09), p = 0,0092, NNH = 39 (95% CI: 24; 107); w ramach takich zdarzeń odnotowano również istotne różnice w ryzyku pojawienia zakażeń górnych dróg oddechowych, RR = 1,60 (95% CI: 1,13; 2,27), p = 0,0084, NNH = 18 (95% CI: 10; 65) oraz zapalenia oskrzeli, RR = 2,28 (95% CI: 1,37; 3,81), p = 0,0015, NNH = 19 (95% CI: 12; 45);
- w badaniach *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2* istotnie częściej po stronie anifrolumabu obserwowano przypadki dolegliwości bólowych - bóle stawów występowały prawie 2,5 razy częściej w grupie ANI w porównaniu z grupą PBO, RR = 2,48 (95% CI: 1,16; 5,33), p = 0,0198, NNH = 35 (95% CI: 20; 185), natomiast bóle kończyn obserwowano ponad trzykrotnie częściej: RR = 3,72 (95% CI: 1,05; 13,26), p = 0,0425, NNH = 58 (95% CI: 31; 567); w badaniach odnotowano również istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości po zastosowaniu anifrolumabu, RR = 4,40 (95% CI: 1,26; 15,34), p = 0,0201, NNH = 46 (95% CI: 26; 198);
- ryzyko wystąpienia biegunki było istotnie niższe po zastosowaniu anifrolumabu: RR = 0,50 (95% CI: 0,28; 0,88), p = 0,0165, NNT = 30 (95% CI: 17; 140);
- w zintegrowanej analizie badań *TULIP-1* i *TULIP-2* nie stwierdzono zwiększonego ryzyka występowania depresji, myśli i tendencji samobójczych czy potrzeby włączenia leków przeciwdepresyjnych wśród chorych poddanych terapii anifrolumabem w porównaniu do grupy placebo.

Wnioski

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) to choroba o podłożu autoimmunologicznym, heterogennym i złożonym obrazie klinicznym, która prowadzi do wielu powikłań narządowych. Tylko niewielki odsetek pacjentów uzyskuje trwałą remisję. Choroba zwykle przebiega z zaostrzeniami, niektóre z nich stanowią zagrożenia dla życia. Metody leczenia tocznia są ograniczone, w umiarkowanej lub ciężkiej postaci terapia opiera się głównie na stosowaniu glikokortykosteroidów oraz leków immunosupresyjnych. Leczenie to obciążone jest licznymi działaniami niepożądanymi mało wybiórczej immunosupresji i indukowanej lekami toksyczności narządowej. Nadzieją na poprawę sytuacji chorych może być opracowanie preparatów o działaniu bardziej selektywnym, ukierunkowanym ściśle na nieprawidłowości immunologiczne charakterystyczne dla TRU, w tym szlak sygnałowy dla interferonów.

Produkt leczniczy Saphnelo™ (anifrolumab), który jest pierwszym przeciwciałem

monoklonalnym przeciwko receptorowi dla interferonów typu I i pierwszym nowym lekiem od ponad 10 lat w terapii TRU. Anifrolumab uzyskał rejestrację na terenie Unii Europejskiej jako leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia.

Skuteczność kliniczną anifrolumabu w leczeniu pacjentów z aktywnym TRU, pomimo stosowania standardowego leczenia, udowodniono w czterech dobrej jakości badaniach z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo. W badaniach tych umożliwiano lub wymagano próby trwałego zmniejszenia dawki doustnych glikokortykosteroidów. Anifrolumab istotnie zwiększał prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie we wszystkich narządach, w tym także u chorych stosujących trzy klasy leków standardowych, zmniejszał częstość zaostrzeń, zwiększał prawdopodobieństwo trwałego zmniejszenia dawki doustnych glikokortykosteroidów, wystąpienia niskiej aktywności choroby, a także rozległość i ciężkość zmian skórnych, liczbę stawów tkliwych lub opuchniętych, poprawiał ogólną ocenę stanu zdrowia oraz jakość życia w skali FACIT-F.

Profil bezpieczeństwa jest akceptowalny, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi są zakażenia górnych dróg oddechowych (nosa i gardła) oraz zapalenie oskrzeli. Stosowanie anifrolumabu wiąże się również ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia półpaśca, które jest najczęstszym ciężkim (*serious*) zdarzeniem niepożądanym, jednak nie przekracza częstości 0,5%.

Refundacja anifrolumabu odpowiada na niezaspokojone potrzeby medyczne polskich pacjentów, zwłaszcza tych z aktywną chorobą pomimo stosowania wysokich dawek steroidów doustnych i leczenia standardowego, pozwalając na uzyskanie celów terapeutycznych wg EULAR, w tym zmniejszenia aktywności choroby przy redukcji dawek doustnych GKS.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Saphnelo™ (anifrolumab, ANI) w leczeniu uzupełniającym u dorosłych chorych z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym (TRU) o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (*Higgins 2022*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (██████) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (██████) do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov*; *EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 5 lipca 2022 r.):

- *European Congress of Rheumatology* (EULAR) – z lat 2021 i 2022;
- *American College of Rheumatology* (ACR, ACR/ARP) – z lat 2017-2021;
- *British Society for Rheumatology* (BSR) – z lat 2017-2021.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskrytory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	Anifrolumab[nm] OR Anifrolumab[all]
2	„Lupus Erythematosus, Systemic”[mh] OR „Lupus Erythematosus”
3	Anifrolumab[nm] OR Anifrolumab[all]

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	('anifrolumab'/exp OR anifrolumab) AND [embase]/lim
2	('lupus erythematosus'/exp OR 'lupus erythematosus') AND [embase]/lim
3	#1 AND #2

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	Anifrolumab
2	[mh "Lupus Erythematosus, Systemic"] OR "Lupus Erythematosus"
3	#1 AND #2

Wyszukiwanie przeprowadzono do 28 czerwca 2022 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Saphnelo 2022*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku ≥ 18 lat: <ul style="list-style-type: none"> ○ z rozpoznaniem TRU na podstawie obowiązujących kryteriów klasyfikacyjnych EULAR/ACR, oraz 	<ul style="list-style-type: none"> • populacja niezgodna z kryteriami włączenia w zakresie rozpoznania, wieku i ciężkości choroby

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> o z aktywną chorobą definiowaną jako: <ul style="list-style-type: none"> ▪ [REDACTED] lub ▪ [REDACTED] oraz ▪ [REDACTED] 	<ul style="list-style-type: none"> • mając na uwadze różne kryteria w protokołach badań odnośnie leczenia standardowego, a także dawek OCS, w zależności od ciężkości choroby i zajętych narządów umożliwiono włączanie badań z aktywnym TRU pomimo leczenia standardowego, następnie szczegółowo analizując rodzaj stosowanego leczenia standardowego i zależną od tego efektywność anifrolumabu
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ anifrolumab (Saphnelo™) dożylnie (i.v.), w dawce 300 mg co 4 tygodnie [ANI] zgodnie z aktualną ChPL + SoC 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ anifrolumab stosowany niezgodnie z aktualną ChPL;
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ najlepsze leczenie standardowe [SoC]/ placebo [PBO] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ komparatory inne niż zdefiniowane
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite; odpowiedź na leczenie BICLA (<i>BILAG-Based Composite Lupus Assessment</i>); odpowiedź na leczenie SRI (<i>SLE responder index</i>); roczna częstość zaostrzeń TRU (<i>flares</i>); utrzymane zmniejszenie dawki doustnych kortykosteroidów OCS; wystąpienie niskiej aktywności choroby (<i>LLDAS – Lupus Low Disease Activity State</i>); aktywność choroby w skali SLEDAI-2K (<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000</i>); aktywność choroby w skali BILAG (<i>British Isles Lupus Assessment Group</i>); rozległość i ciężkość zmian skórnych CLASI (<i>Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index</i>); liczba tkliwych oraz opuchniętych stawów; ogólna ocena stanu zdrowia (PGA, ang. <i>Physician's Global Assessment</i>); odpowiedź nerkowa/białkomocz; jakość życia ▪ bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> • ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki • parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych 	<ul style="list-style-type: none"> • badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
 - *The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)*,
 - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)*,
 - *Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)*;
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa anifrolumabu, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*).

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (██████████) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (██████).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (██████████), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (██████) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (*Sterne 2019, Higgins 2022*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane’a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2022). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2022).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 28 czerwca 2022 r. wyszukiwania w 3 bazach danych informacji medycznych uzyskano następującą liczbę trafień: 90 w Pubmed, 300 w Embase i 96 w Cochrane (łącznie 486, w tym 139 duplikaty). Wśród nich zidentyfikowano 198 opracowań wtórnych, spośród których 10 analizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej. Kryteria włączenia spełniło 5 przeglądów systematycznych: *Bruce 2022a*, *Fairley 2020*, *Koh 2020*, *Lee 2021*, *Shamliyan 2017*. Szczegółowe listy opracowań wtórnych włączonych oraz wykluczonych na etapie analizy pełnych tekstów publikacji znajdują się w załączniku.

Badanie wtórne *Bruce 2022a* przeprowadzono w celu porównania pośredniej skuteczności anifrolumabu do innego leku biologicznego – belimumabu, w oparciu o przegląd systematyczny i metaanalizy badań pierwotnych, przy czym w publikacji uwzględniono także wyniki cząstkowego porównania anifrolumabu z placebo. Celem przeglądu systematycznego (PS) z metaanalizą *Lee 2021* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa anifrolumabu w terapii aktywnego TRU. W PS z metaanalizą *Koh 2020* oceniano skuteczność leczenia i profil bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych hamujących IFNa lub IFNAR. W *Shamliyan 2017* przeprowadzono systematyczny przegląd literatury, metaanalizy i krytyczną ocenę wszystkich dostępnych dowodów dotyczących korzyści klinicznych i bezpieczeństwa biologicznych modyfikatorów odpowiedzi u dorosłych ze TRU (w tym anifrolumabu). Natomiast w przeglądzie systematycznym *Fairley 2020* oceniano postępowanie stosowane w przypadku skórnych manifestacji toczenia rumieniowatego układowego (TRU). W opracowaniach *Lee 2021* i *Koh 2020* wśród włączonych badań dotyczących oceny dożylnego anifrolumabu znalazły się *MUSE (Furie 2017)*, *TULIP-1 (Furie 2019)* i *TULIP-2 (Morand 2020)*; te same badania uwzględniono w pracy *Bruce 2022a*, korzystając z indywidualnych danych pacjentów. W przeglądzie *Fairley 2020* spośród włączonych badań tylko jedno dotyczyło oceny anifrolumabu IV: *MUSE (Furie 2017)*. Również w opracowaniu *Shamliyan 2017* jedynym badaniem dotyczącym anifrolumabu IV było badanie *MUSE*, jednak na etapie przeprowadzania przeglądu badanie to nie było jeszcze opublikowane w wersji pełnotekstowej i autorzy włączyli jedynie doniesienie konferencyjne prezentujące niewielką ilość danych. Odnalezione przeglądy potwierdziły więc trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia do własnego przeglądu badań pierwotnych, a nie zostałyby do niego włączone.

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w tabeli poniżej. Pełną ocenę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Bruce 2022a</i>	–	+/-	–	–	+	–	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Lee 2021</i>	–	+/-	–	+	+	+	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Koh 2020</i>	–	+/-	–	+	+	+	–	Krytycznie niska wiarygodność

Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanalizy (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 13	Pyt. 14	Ocena końcowa
<i>Fairley 2020</i>	+	+/-	+	–	+	–	–	Krytycznie niska wiarygodność

W związku ze stwierdzeniem więcej niż jednego krytycznego ograniczenia w analizowanych przeglądach systematycznych otrzymały one krytycznie niską ocenę wiarygodności.

Przegląd *Lee 2021* oceniał skuteczność i bezpieczeństwo stosowania anifrolumabu IV 300 mg q4w u chorych z aktywnym TRU, definiowanym jako uzyskanie przynajmniej 6 punktów w ocenie wskaźnikiem SLE-DAI-2K, w porównaniu do placebo. Z kolei w przeglądzie *Koh 2020* oceniano anifrolumab dożylny i podskórny, jednak większość przeprowadzonych metaanaliz wykonano dla anifrolumabu dożylnego (tylko metaanaliza dotycząca częstości pólpaśca uwzględniała również dane dla anifrolumabu podskórnego). Na podstawie przeprowadzonych metaanaliz danych z trzech badań z randomizacją (*MUSE*, *TULIP-1*, *TULIP-2*) stwierdzono, że anifrolumab jest skuteczny w leczeniu aktywnego TRU. Istotnie więcej chorych otrzymujących anifrolumab uzyskuje odpowiedź BICLA w porównaniu do placebo. Stosowanie anifrolumabu wiązało się również z istotnie częstszym uzyskaniem trwałej redukcji dawki doustnych GKS względem placebo. Również uzyskanie przynajmniej 50% redukcji wyniku CLASI występowało znamienne częściej u osób leczonych anifrolumabem a nie placebo. Natomiast stosowanie anifrolumabu związane było ze zwiększoną częstością zakażeń pólpaścem względem placebo oraz ogółem zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich oraz częstszym zakończeniem leczenia z powodu AEs.

W publikacji *Bruce 2022a* podano wyniki porównania anifrolumabu z placebo uzyskane wyłącznie w analizie głównej, z uwzględnieniem indywidualnych danych pacjentów włączonych do dwóch badań z randomizacją *TULIP-1* i *TULIP-2* (badanie *MUSE* uwzględniono wyłącznie w analizie wrażliwości,

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

w przypadku której nie podano wyników porównania ANI vs PBO). W wyniku przeprowadzonej metaanalizy 2 RCTs stwierdzono istotną statystycznie przewagę anifrolumabu nad placebo w każdym z ocenianych punktów końcowych skuteczności: redukcji aktywności choroby w skali SLEDAI o ≥ 4 pkt (OR = 1,60 [95% CI: 1,19; 2,15]), uzyskania odpowiedzi SRI4 (OR = 1,60 [95% CI: 1,19; 2,15]), redukcji ryzyka zaostrzeń wg BILAG (OR = 1,60 [95% CI: 1,19; 2,15]) oraz utrzymania redukcji dawki OCS (OR = 1,60 [95% CI: 1,19; 2,15]). Nie oceniano bezpieczeństwa porównywanych interwencji.

W przeglądzie systematycznym *Fairley 2020* oceniającym postępowanie stosowane w przypadku obecności skórnych manifestacji TRU jedynym włączonym badaniem dla anifrolumabu IV było *MUSE*, w którym skórne manifestacje TRU oceniano na podstawie aktywności wysypki mierzonej za pomocą wyników wskaźników BILAG, SLEDAI-2K i CLASI. W badaniu tym 50% poprawę wyniku CLASI uzyskało istotnie więcej chorych z grupy anifrolumabu niż placebo, OR = 4,49 (95% CI: 1,67; 12,12), $p = 0,013$. Po zastosowaniu anifrolumabu vs placebo zaobserwowano również istotnie większą poprawę w wynikach wskaźników SLEDAI-2K i oceny śluzówkowo-skórnej w ocenie BILAG. Nie stwierdzono natomiast różnic w częstotliwości występowania ciężkich (*serious*) działań niepożądanych lub wymagających odstawienia anifrolumabu.

Szczegółowe informacje na temat metodyki oraz wyników analizowanych przeglądów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie anifrolumabu w leczeniu chorych na TRU.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Bruce 2022a</p> <p>Celem przeglądu była ocena efektywności klinicznej anifrolumabu 300 mg w porównaniu do belimumabu 10 mg/kg u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem TRU o postaci umiarkowanej do ciężkiej, otrzymujących SoC</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeszukane bazy danych: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library Nie podano słów kluczowych Wyszukiwanie do marca 2021 Publikacje wyłącznie w języku angielskim Oceniana populacja: dorośli (≥ 18 lat) pacjenci z aktywnym TRU, w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, Oceniana interwencja: anifrolumab 300 mg vs belimumab 10 mg/kg; porównanie pośrednie przez wspólny komparator – placebo <u>Punkty końcowe:</u> ocena odpowiedzi, redukcja nasilenia poszczególnych objawów, redukcja dawki OCS <u>Rodzaj badań:</u> RCT <u>AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność 	<p>Po stronie ANI (ANI vs PBO) włączano badania, dla których dostępne były dane indywidualnych pacjentów.</p> <p>Do porównania ANI vs PBO włączono 3 badania RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> analiza główna: <i>TULIP-1</i> (dane indywidualnych pacjentów), <i>TULIP-2</i> (dane indywidualnych pacjentów) analiza wrażliwości: <i>MUSE</i> (dane indywidualnych pacjentów), <i>TULIP-1</i> (dane indywidualnych pacjentów), <i>TULIP-2</i> (dane indywidualnych pacjentów) 	<p>Metaanaliza 2 badań (<i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i>), ANI vs PBO:</p> <p>Skuteczność</p> <ul style="list-style-type: none"> Redukcja oceny SLEDAI o ≥ 4 pkt w 52 tyg.: OR=1,60 (95% CI: 1,19; 2,15) Odpowiedź SRI4 w 52 tyg.: OR=1,63 (95% CI: 1,21; 2,19) Zaostrzenie wg BILAG w 52 tyg.: OR=0,67 (95% CI: 0,50; 0,91) Redukcja dawki OCS do $\leq 7,5$ mg, utrzymana w okresie 40–52 tyg.: OR=1,87 (95% CI: 1,39; 2,51) <p>W publikacji nie podano wyników ANI vs PBO uzyskanych w wyniku metaanalizy 3 badań (<i>TULIP-1</i>, <i>TULIP-2</i>, <i>MUSE</i>) w ramach analizy wrażliwości.</p>	<ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z rozpoznaniem umiarkowanego lub ciężkiego TRU prawdopodobieństwo zmniejszenia aktywności choroby jest większe w przypadku zastosowania anifrolumabu, w porównaniu z belimumabem.
<p>Lee 2021</p> <p>Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa anifrolumabu w terapii aktywnego TRU</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie podano źródeł finansowania przeglądu</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeszukane bazy danych: MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Controlled Trials Registry Podano słowa kluczowe Wyszukiwanie do sierpnia 2020 Nie wprowadzono ograniczeń językowych 	<p>Włączono 3 badania RCT: <i>MUSE</i> (Furie 2017), <i>TULIP-1</i> (Furie 2019), <i>TULIP-2</i> (Morand 2020)</p>	<p>Metaanaliza 3 badań, ANI vs PBO:</p> <p>Skuteczność</p> <ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź BICLA: RR=2,071 (95% CI: 1,575; 2,725), $p < 0,001$ Redukcja dawki GKS: RR=1,811 (95% CI: 1,308; 2,506), $p < 0,001$ $\geq 50\%$ redukcja CLASI: RR=2,245 (95% CI: 1,437; 3,506), $p < 0,001$ 	<ul style="list-style-type: none"> Anifrolumab jest efektywny w leczeniu aktywnego TRU. Chociaż jego stosowanie związane jest ze zwiększoną częstością zakażeń półpaścem względem placebo.

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Oceniana populacja: aktywny TRU (SLEDAI-2K \geq6) pomimo SoC ▪ Oceniana interwencja: anifrolumab IV 300 mg q4w vs placebo ▪ <u>Punkty końcowe</u>: SLEDAI-2K, SRI-4, ▪ <u>Rodzaj badań</u>: RCT ▪ <u>AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ SRI4: RR=1,729 (95% CI: 0,814; 3,673), p=0,154 ▪ SRI5: RR=1,855 (95% CI: 0,960; 3,584), p=0,066 ▪ SRI6: RR=1,662 (95% CI: 0,909; 3,040), p=0,099 ▪ SRI7: RR=1,866 (95% CI: 1,372; 2,536), p<0,001 ▪ SRI8: RR=1,925 (95% CI: 1,387; 2,672), p<0,001 <p>Bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ AEs: RR=1,815 (95% CI: 1,262; 2,611), p=0,001 ▪ SAEs: RR=0,679 (95% CI: 0,468; 0,986), p=0,042 ▪ Zakończenie z powodu AE: RR=0,700 (95% CI: 0,201; 2,444), p=0,576 ▪ Półpasiec: RR=4,089 (95% CI: 1,750; 9,552), p=0,001 	

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Koh 2020</p> <p>Celem PS z metaanalizą była ocena skuteczności leczenia i profilu bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych hamujących IFNa lub IFNAR</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeszukane bazy danych: MEDLINE, EMBASE Podano słowa kluczowe i kwerendy Wyszukiwanie do 3 stycznia 2020 Nie wprowadzono ograniczeń językowych Oceniana populacja: dorośli chorzy na TRU Oceniana interwencja: anifrolumab SC i IV, sifalimumab IV, rontalizumab SC i IV, Punkty końcowe: oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii Rodzaj badań: RCT AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność 	<p>Spośród włączonych badań ocenę anifrolumabu IV zawierały: <i>MUSE (Furie 2017)</i>, <i>TULIP-1 (Furie 2019)</i>, <i>TULIP-2 (Morand 2020)</i></p> <p>w pozostałych badaniach oceniano anifrolumab SC lub inne leki IV, który nie stanowi interwencji uwzględnianej w niniejszym raporcie, więc takie badania nie spełniają kryteriów włączenia</p>	<p>Metaanaliza 3 badań, ANI vs PBO:</p> <p>Skuteczność</p> <ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź BICLA: OR=2,25 (95% CI: 1,72; 2,95), p<0,00001 SRI4: OR=1,91 (95% CI: 1,11; 3,28), p=0,02 ≥50% redukcja CLASI w 24 tyg.: OR=2,70 (95% CI: 1,59; 4,59), p=0,0002 ≥50% redukcja CLASI w 52 tyg.: OR=2,61 (95% CI: 1,36; 5,01), p=0,004 Trwała redukcja OCS ≤7,5 mg/doba: OR=2,45 (95% CI: 1,69; 3,54), p<0,00001 Zakażenie górnych dróg oddechowych: OR=1,76 (95% CI: 1,19; 2,60), p=0,005 Zapalenie nosa i gardła: OR=1,82 (95% CI: 1,23; 2,70), p=0,003 Zapalenie oskrzeli: OR=2,31 (95% CI: 1,35; 3,94), p=0,002 <p>Wyniki metaanaliz uwzględniających dane z badań niespełniających kryteriów włączenia do niniejszego raportu (ANI SC):</p> <ul style="list-style-type: none"> Półpasiec: OR=3,43 (95% CI: 1,58; 7,43) 	<p>Po zaprzestaniu badań rontalizumabu i sifalimumabu, anifrolumab jest obecnie jedynym lekiem w swojej klasie, który jest w trakcie badań klinicznych. Przedstawione zsyntetyzowane dowody potwierdzają potencjał terapeutyczny anifrolumabu w aktywnym TRU. Nie wiadomo jednak, czy anifrolumab może być stosowany u pacjentów z TRU z aktywnym toczniowym zapaleniem nerek lub neuropsychiatrycznym TRU. Przed rozpoczęciem leczenia anifrolumabem można rozważyć szczepienia przeciwko półpaścowi lub profilaktyczne leczenie acyklowirem. Konieczne będą dalsze badania w celu bardziej szczegółowego zbadania profilu skuteczności i bezpieczeństwa anifrolumabu.</p>
<p>Fairley 2020</p> <p>Celem przeglądu jest ocena postępowania stosowanego w przypadku skórnych manifestacji TRU</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie podano źródeł finansowania przeglądu</p>	<p><u>Przegląd systematyczny bez metaanalizy sieciowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeszukane bazy danych: MEDLINE, EMBASE, Scopus, CINAHL Nie podano kwerend Ramy czasowe wyszukiwania: 1990 do marca 2019 	<p>Spośród włączonych badań tylko jedno dotyczyło oceny anifrolumabu: <i>Furie 2017 (MUSE)</i>, włączone również do niniejszego raportu</p>	<p>W badaniu <i>Furie 2017 (MUSE)</i> skórne manifestacje TRU oceniano na podstawie aktywności wysypki mierzonej za pomocą wyników BILAG, SLEDAI-2K i CLASI.</p> <p>ANI vs PBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> 50% poprawa wyniku CLASI: OR=4,49 (95% CI: 1,67; 12,12), p=0,013 	<p>W przypadku skórnych manifestacji TRU dostępnych jest wiele opcji postępowania, w tym terapie miejscowe, ogólnoustrojowe i biologiczne, ze zmienną równowagą skuteczności i toksyczności. Brakuje wysokiej jakości danych z badań</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie podano słów kluczowych ▪ Włączano tylko publikacje w języku angielskim ▪ Nie podano szczegółowych kwerend wyszukiwania ▪ Oceniana populacja: chorzy na TRU ▪ Oceniana interwencja: jakakolwiek terapia skórnych manifestacji TRU, w tym anifrolumab ▪ <u>Punkty końcowe</u>: ocena skórnych manifestacji TRU ▪ <u>Rodzaj badań</u>: RCT, obserwacyjne, z grupą kontrolną i bez, oceniające ≥5 pacjentów ▪ <u>AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zaobserwowano również istotnie większą poprawę w wynikach wskaźników SLEDAI-2K i oceny śluzówkowo-skórnej w BILAG po zastosowaniu anifrolumabu vs placebo ▪ Nie stwierdzono różnic w częstości występowania ciężkich (<i>serious</i>) działań niepożądanych lub wymagających odstawienia anifrolumabu 	<p>klinicznych. Konieczne są dalsze badania, aby lepiej zrozumieć optymalne leczenie, szczególnie w określonych podgrupach</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 28 czerwca 2022 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 486 trafień: 90 w Pubmed, 300 w Embase i 96 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 139 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 347 pozycji, spośród których 327 wykluczono na tym etapie – 9 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 87 było doniesieniami konferencyjnymi, a 198 prezentowało opracowania wtórne lub pogładowe. W 29 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 3 oceniały niewłaściwą interwencję, a 1 nieprawidłową populację.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 20 publikacji, spośród których 9 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, 3 publikacje przedstawiały badania o nieprawidłowej metodyce, a w 1 interwencję stanowił lek inny niż poszukiwany (anifrolumab podawany podskórnie zamiast dożylnie). Pięć publikacji wykluczono z uwagi na prezentację wyników dotyczących punktów końcowych nieopisywanych w raporcie lub sposoby prezentacji wyników. Dodatkowo w ramach analizy piśmiennictwa włączonych publikacji zidentyfikowano dodatkowo 2 publikacje spełniające kryteria włączenia do raportu. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w załączniku.

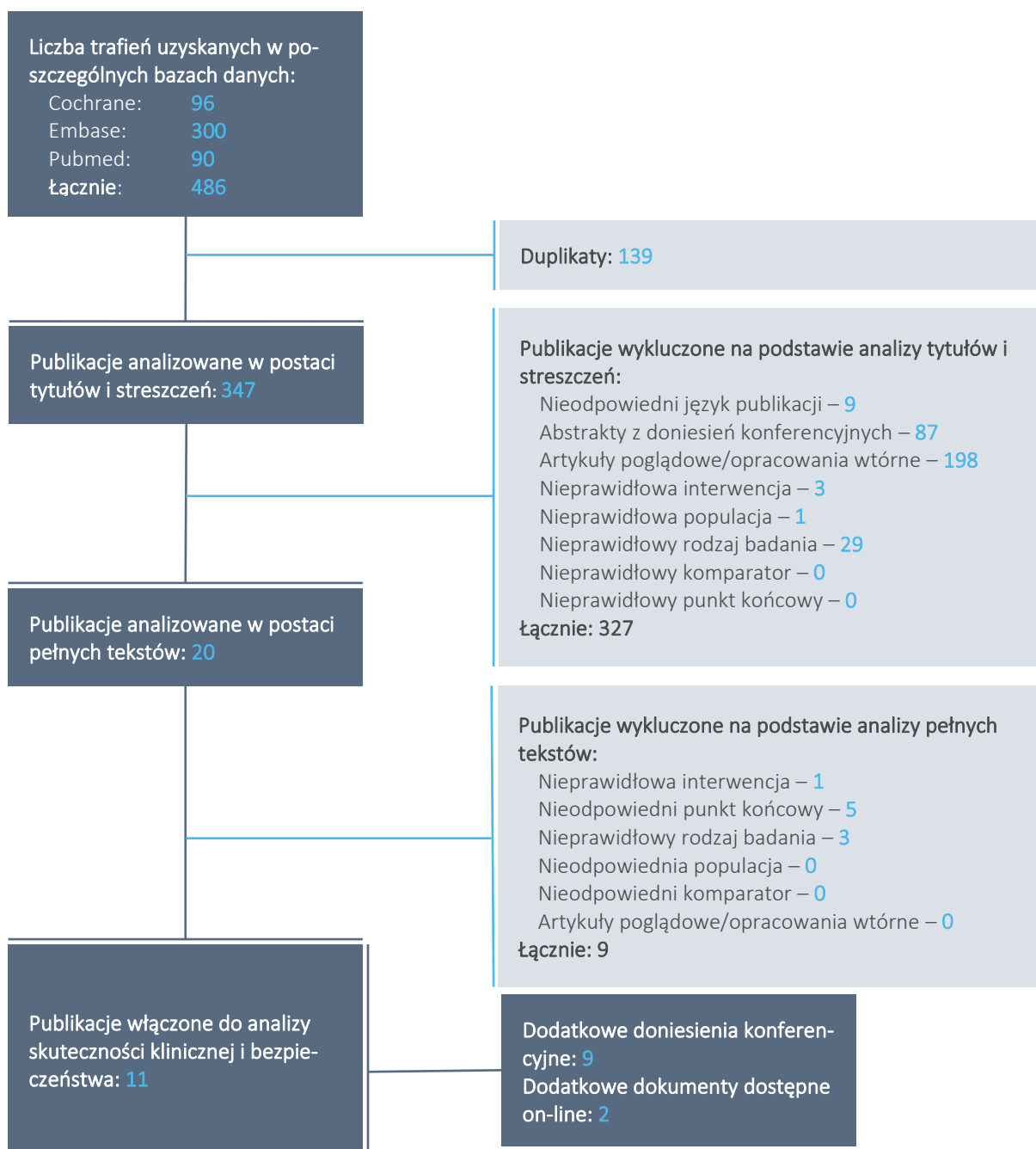
Do raportu włączono 13 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, opisujące 4 badania RCT:

- Badanie *MUSE*: publikacje *Furie 2017*, *Furie 2018*, *Merrill 2018*, *Morand 2018*;
- Badanie *TULIP-1*: publikacja *Furie 2019*;
- Badanie *TULIP-2*: publikacja *Morand 2020*;
- Badanie *TULIP-LN1*: publikacja *Jayne 2022*;
- Dodatkowe analizy do włączonych badań RCT: publikacje *Tummala 2021* (zintegrowana analiza badań II i III fazy dotycząca oceny bezpieczeństwa anifrolumabu); *Furie 2021*, *Morand 2022* (zintegrowane analizy *post-hoc* badań III fazy prezentujące dodatkowe wyniki oceny skuteczności); *Vital 2022* (zintegrowana analiza *post-hoc* badań III fazy *TULIP-1* i *TULIP-2* zawierająca dodatkowe wyniki skuteczności w podgrupach); *Bruce 2022b* (analiza *post-hoc* zgodności wyników oceny skuteczności przy użyciu BICLA i SRI4 w badaniach II i III fazy *TULIP-1*, *TULIP-2* oraz *MUSE*);

Strand 2022 (zintegrowana analiza *post-hoc* badań III fazy *TULIP-1* i *TULIP-2* oceniająca wyniki punktów końcowych raportowanych przez pacjentów w zależności od odpowiedzi BICLA).

Dodatkowo włączono 9 doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe wyniki włączonych do analizy badań z randomizacją *TULIP-1* i *TULIP-2* (z lub bez uwzględnienia badania *MUSE*), opublikowanych w artykułach pełnotekstowych: *Furie 2021a* (ocena w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie biologiczne, tak vs nie), *Kalunian 2021* (wyniki w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na czas trwania TRU), *Kalunian 2022* (pogłębiona analiza danych dotyczących reakcji nadwrażliwości na anifrolumab), *Manzi 2021* (analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na rodzaj stosowanego SoC), *Manzi 2022* (dodatkowe dane dotyczące wpływu anifrolumabu na neuropsychiatryczne manifestacje depresji i ryzyko samobójstw), *Morand 2021* (wyniki oceny LLDAS), *Van Vollenhoven 2022* (dodatkowe dane dotyczące utrzymywania się odpowiedzi BICLA i aktywności choroby w skali BILAG) oraz *Werth 2020* i *Werth 2022* (dodatkowe wyniki oceny wskaźnika CLASI).

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie w bazach bibliograficznych przeprowadzono 28 czerwca 2022 roku, a wyszukiwanie dodatkowych doniesień konferencyjnych – 5 lipca 2022 roku.

5 Anifrolumab + SoC vs placebo + SoC – badania z randomizacją

5.1 Opis metodyki włączonych badań

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa anifrolumabu (ANI) podawanego dożylnie (IV) w dawce 300 mg co 4 tygodnie (q4w) w populacji dorosłych chorych na aktywną postać toczenia rumieniowatego układowego (TRU) pomimo leczenia standardowego, włączono 4 wielośrodkowe, międzynarodowe badania kliniczne z randomizacją (RCT), porównujące uzyskane wyniki względem placebo (PBO): *MUSE*, *TULIP-1*, *TULIP-2* i *TULIP-LN1*. Wyniki tych badań zaprezentowano na podstawie 7 pełnotekstowych publikacji naukowych zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania:

- badanie *MUSE*: publikacje *Furie 2017*, *Furie 2018*, *Merrill 2018*, *Morand 2018*;
- badanie *TULIP-1*: publikacja *Furie 2019*;
- badanie *TULIP-2*: publikacja *Morand 2020*;
- badanie *TULIP-LN1*: publikacja *Jayne 2022*.

Ponadto uwzględniono publikacje prezentujące dodatkowe analizy do włączonych badań RCT: publikację *Tummala 2021* (zintegrowana analiza badań *MUSE*, *TULIP-1* i *TULIP-2*, dotycząca oceny bezpieczeństwa anifrolumabu); *Furie 2021*, *Furie 2021a* i *Morand 2022* (zintegrowane analizy *post-hoc* badań *TULIP-1* i *TULIP-2* prezentujące dodatkowe wyniki oceny skuteczności); *Vital 2022* (zintegrowana analiza *post-hoc* badań III fazy *TULIP-1* i *TULIP-2* zawierająca dodatkowe wyniki skuteczności w podgrupach); *Bruce 2022b* (analiza *post-hoc* zgodności wyników oceny skuteczności przy użyciu BICLA i SRI4 w badaniach II i III fazy *TULIP-1*, *TULIP-2* oraz *MUSE*); *Strand 2022* (zintegrowana analiza *post-hoc* badań III fazy *TULIP-1* i *TULIP-2* oceniająca wyniki punktów końcowych raportowanych przez pacjentów w zależności od odpowiedzi BICLA).

Dodatkowo włączono 9 doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe wyniki włączonych do analizy badań z randomizacją *TULIP-1* i *TULIP-2* (z lub bez uwzględnienia badania *MUSE*), opublikowanych w artykułach pełnotekstowych: *Furie 2021a* (ocena w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie biologiczne, tak vs nie), *Kalunian 2021* (wyniki w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na czas trwania TRU), *Kalunian 2022* (pogłębiona analiza danych dotyczących reakcji nadwrażliwości na anifrolumab), *Manzi 2021* (analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na rodzaj stosowanego SoC), *Manzi 2022* (dodatkowe dane dotyczące wpływu anifrolumabu na neuropsychiatryczne manifestacje depresji i ryzyko samobójstw), *Morand 2021* (wyniki oceny LLDAS), *Van*

Vollenhoven 2022 (dodatkowe dane dotyczące utrzymywania się odpowiedzi BICLA i aktywności choroby w skali BILAG) oraz *Werth 2020* i *Werth 2022* (dodatkowe wyniki oceny wskaźnika CLASI).

W badaniach *MUSE*, *TULIP-1* i *TULIP-2* oceniano dość podobną populację chorych z aktywnym, umiarkowanym do ciężkiego TRU, natomiast w badaniu *TULIP-LN1* skupiono się na populacji chorych z aktywnym, proliferacyjnym toczniowym zapaleniem nerek (LN) klasy III/IV. Należy jednak zwrócić uwagę, że aktywność choroby analizowanej populacji była podobnej wielkości, na co wskazują podobne średnie początkowe wyniki wskaźnika SLEDAI-2K.

W badaniach chorzy, oprócz anifrolumabu w grupie ocenianej interwencji i placebo w ramieniu kontrolnym, otrzymywali standardową terapię (SoC): w badaniach *MUSE*, *TULIP-1* i *TULIP-2* musieli być leczeni w stabilnych dawkach co najmniej jednym z leków: doustne glikokortykosteroidy (prednizon lub równoważnik), leki antymalaryczne, azatiopryna, mykofenolan mofetylu/kwas mykofenolowy, metotreksat lub mizorybina (*TULIP-1* i *TULIP-2*), natomiast w badaniu *TULIP-LN1* dotyczącym pacjentów z aktywnym toczniem nerkowym wymagano leczenia w stabilnych dawkach doustnymi kortykosteroidami oraz mykofenolanem mofetylu [MMF]. Anifrolumab podawany był dożylnie (IV) w dawce 300 mg co 4 tygodnie (q4w) – takie dawkowanie jest zgodne z zalecanym do stosowania w leczeniu TRU. W 3 badaniach obecne były również grupy anifrolumabu podawanego w innym dawkowaniu, niezgodnym z zalecanym w ChPL Saphnelo – w badaniu *MUSE* obecna była grupa z anifrolumabem podawanym w dawce 1000 mg IV q4w, w badaniu *TULIP-1* grupa z anifrolumabem w dawce 150 mg IV q4w, a w *TULIP-LN1* grupa ze zintensyfikowanym dawkowaniem anifrolumabu IV, 3 podania po 900 mg, a następnie 300 mg q4w. Żadna z grup z nieodpowiednim dawkowaniem anifrolumabu nie została uwzględniona w niniejszym raporcie i nie prezentowano danych dla tych grup.

Wszystkie badania były wieloośrodkowymi próbami klinicznymi z poprawnie przeprowadzoną randomizacją, podwójnym zaślepieniem i grupami równoległymi. Podwójne zaślepienie w badaniach utrzymywano za pomocą placebo dostarczonego w opakowaniu identycznym jak dla anifrolumabu. Badania prowadzono w ponad stu ośrodkach (z wyjątkiem *TULIP-LN1*, które prowadzono w 66 ośrodkach) znajdujących się w kilkunastu krajach. Oprócz badania *TULIP-2*, wszystkie badania miały również ośrodki badawcze w Polsce. Badania charakteryzowały się bardzo dobrą jakością, otrzymując 5/5 punktów w skali Jadad. Badania były finansowane przez firmę AstraZeneca (sponsorem badania *MUSE* był firma MedImmune, spółka należąca do AstraZeneca).

W niniejszej tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące metodyki włączonych badań.

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Tabela 8. Charakterystyka metodyki badań *MUSE*, *TULIP-1*, *TULIP-2*, *TULIP-LN1*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup*	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>MUSE</i> (<i>Furie 2017</i> , <i>Furie 2018</i> , <i>Merrill 2018</i> , <i>Morand 2018</i> , <i>Tummala 2021</i>); NCT01438489	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	52 tygodnie	Tak	ANI vs PBO: 99 vs 102	analiza skuteczności – mITT2, mITT; analiza bezpieczeństwa – mITT2	101 w 15 krajach (w tym w Polsce)	MedImmune
<i>TULIP-1</i> (<i>Furie 2019</i> , <i>Furie 2021</i> , <i>Furie 2021a</i> , <i>Tummala 2021</i>); NCT02446912	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	52 tygodnie	Tak	ANI vs PBO: 180 vs 184	analiza skuteczności i bezpieczeństwa – mITT	123 w 18 krajach (w tym w Polsce)	AstraZeneca
<i>TULIP-2</i> (<i>Morand 2020</i> , <i>Furie 2021</i> , <i>Furie 2021a</i> , <i>Tummala 2021</i>); NCT02446899	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	52 tygodnie	Tak	ANI vs PBO: 180 vs 182	analiza skuteczności i bezpieczeństwa – mITT	119 w 16 krajach	AstraZeneca
<i>TULIP-LN1</i> (<i>Jayne 2022</i>); NCT02547922	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	52 tygodnie	Tak	ANI vs PBO: 45 vs 49	analiza skuteczności i bezpieczeństwa – mITT	66 w 16 krajach (w tym w Polsce)	AstraZeneca

* liczebność grup uwzględnionych w niniejszej analizie, bez grup obecnych w badaniu, które z jakichś przyczyn nie zostały włączone do niniejszego raportu;

ITT – populacja pacjentów poddanych randomizacji;

mITT – populacja pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę anifrolumabu lub placebo (zmodyfikowana populacja ITT);

mITT2 – populacja pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę anifrolumabu lub placebo i mieli wykonane początkowe pomiary skuteczności.

We wszystkich badaniach testowano hipotezę badawczą o wyższości (*superiority*) anifrolumabu nad placebo w zmniejszaniu aktywności choroby u pacjentów ze TRU. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach *MUSE* i *TULIP-1* była ocena odpowiedzi na leczenie według wskaźnika SRI4 (ang. *SLE Responder Index*), odpowiednio w 24 i 52 tygodniu, przy utrzymującej się redukcji doustnych kortykosteroidów od 12 do 24 tygodnia (≤ 10 mg/dziennie i mniejszej lub równej dawce otrzymywanej w 1 tygodniu). Punkt ten był również oceniany w badaniu *TULIP-2*, jednak nie stanowił on pierwszorzędowego punktu końcowego. Odpowiedź SRI4 zdefiniowano jako zmniejszenie o ≥ 4 punkty wyniku skali SLEDAI-2K, brak nowych wyników w domenie A skali BILAG 2004 oraz brak > 1 nowego wyniku w domenie B tej skali, oraz pogorszenie w ogólnej ocenie lekarskiej (PGA, ang. *physician's global assessment*) nie więcej niż 0,3 punktu – w badaniach *TULIP-1* oraz *TULIP-2* definicja dodatkowo obejmowała brak przerwania leczenia ocenianym lekiem oraz niestosowanie dodatkowych leków poza ustalonymi protokołem. Natomiast pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu *TULIP-2* była ocena odpowiedzi na leczenie wg kryteriów BICLA w 52 tygodniu, zdefiniowana jako zmniejszenie wszystkich ciężkich (BILAG-2004 A)

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

lub umiarkowanie ciężkich (BILAG-2004 B) aktywności choroby na początku badania do niższych poziomów (odpowiednio BILAG-2004 B, C lub D i C lub D) i brak pogorszenia w innych układach i narządach (z pogorszeniem określanym jako ≥ 1 nowa pozycja BILAG-2004 A lub ≥ 2 nowe pozycje BILAG-2004 B); brak pogorszenia aktywności choroby na podstawie wyniku SLEDAI-2K (brak wzrostu w stosunku do wartości wyjściowej) i wyniku w skali PGA (brak wzrostu o $\geq 0,3$ punktu w stosunku do wartości wyjściowej); brak przerwania stosowanej interwencji oraz brak stosowania leków podlegających ograniczeniom poza progami dozwolonymi w protokole. Z kolei w badaniu *TULIP-LN1*, z uwagi na charakter schorzenia jakim jest LN, główny punkt końcowy był inny – stanowiła go ocena średniej zmiany w 24h UPCR (stosunek białka do kreatyniny w moczu) w 52 tygodniu w porównaniu do wartości początkowej. W badaniu tym ocena wskaźnika SLEDAI-2K czy PGA stanowiły jedynie eksploracyjne punkty końcowe (ocena BICLA nie była w ogóle wykonywana), a ocena odpowiedzi na leczenie – całkowita odpowiedź nerkowa CRR (*complete renal response*) w 52 tygodniu, definiowana była jako uzyskanie 24h UPCR $\leq 0,7$ mg/mg, eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² lub brak spadku $\geq 20\%$ w stosunku do wartości wyjściowych, brak zaprzestania stosowania stosowanej interwencji i brak stosowania leków podlegających ograniczeniom.

W badaniu *TULIP-2* początkowo pierwszorzędowym punktem końcowym również była ocena odpowiedzi SRI4, jednak wprowadzono poprawkę do protokołu (przed ujawnieniem danych z badania, ale po zakończeniu pierwszego badania fazy 3 – *TULIP-1*), w której pierwszorzędowy punkt końcowy został zmieniony na odpowiedź BICLA. Ta zmiana spowodowana była wynikami uzyskanymi w badaniu *TULIP-1*. Podczas projektowania obu badań fazy 3, odpowiedzi SRI4 i BICLA były rozważane na pierwszorzędowe punkty końcowe. Wybrano SRI4, ponieważ SRI był pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach 3 fazy, które doprowadziły do zatwierdzenia belimumabu w leczeniu TRU (*Furie 2011, Navarra 2011*). W badaniu fazy 2b *MUSE* uzyskano istotność dla pierwszorzędowego punktu końcowego SRI4, natomiast takiej istotności nie uzyskano w badaniu fazy 3 *TULIP-1*. Jednak drugorzędowe punkty końcowe, które nie były oparte na SLEDAI, wskazywały na klinicznie istotną odpowiedź wg kryteriów BICLA w 52 tygodniu (będącą drugorzędowym punktem końcowym w tych badaniach), a wyniki BICLA były względnie spójne w obu badaniach, a także w czasie, co również sugeruje klinicznie istotną odpowiedź na anifrolumab. Biorąc pod uwagę te wyniki, pilną niezaspokojoną potrzebę (*urgent unmet need*) w leczeniu TRU i logiczne rozumowanie, że nie ma idealnego punktu końcowego dla wszystkich produktów leczniczych, firma AstraZeneca oceniła, czy punkty końcowe mogą właściwie mierzyć skuteczność anifrolumabu i odpowiedź BICLA w 52 tygodniu została wybrana w celu zastąpienia SRI4 jako główny punkt końcowy.

We wszystkich badaniach wykonano ocenę mocy statystycznej i zaplanowano je tak, by zapewnić moc statystyczną rzędu około 87-88% do 99% (w zależności od badania), przy dwustronnym poziomie istotności, do wykazania istotnej statystycznie różnicy między grupami anifrolumabu vs placebo dla przyjętych pierwszorzędowych punktów końcowych. Oszacowano, że należy włączyć po 180 (*TULIP-1*, *Tulip-2*), 100 (*MUSE*), 50 (*TULIP-LN1*) pacjentów do każdej z grup) aby zapewnić taką moc statystyczną badania.

Włączone badania obejmowały 364 i 365 pacjentów w *TULIP-1* i *TULIP-2*, 203 w *MUSE* i 94 w *TULIP-LN1* (najmniejsze badanie). Prawie wszyscy pacjenci poddani randomizacji otrzymali zaplanowane leczenie – 99% do 100%. W większości badań (*MUSE*, *TULIP-2*, *TULIP-LN1*) przedwczesne zakończenie leczenia wystąpiło u większego odsetka pacjentów z grup placebo (odpowiednio 30,4%, 28,6%, 42,9%) niż anifrolumabu (12,1%, 15,0%, 28,9%). W badaniu *TULIP-1* podobny odsetek pacjentów w obu grupach przedwcześnie zakończył leczenie (około 20%). Najczęstszą przyczyną zakończenia leczenia anifrolumabem były AEs (8,3% w *TULIP-1*, 8,9% w *TULIP-LN1*) lub wycofanie zgody (3,0% w *MUSE*, 3,9% w *TULIP-2*), a w przypadku grup placebo – wycofanie zgody (12,7% w *MUSE*, 8,8% w *TULIP-2*, 12,2% w *TULIP-LN1*) lub brak skuteczności (4,9% w *TULIP-1*). W zależności od badania, pełny okres leczenia ukończyło około 70% do 85% pacjentów w grupach anifrolumabu i od 57% do prawie 80% pacjentów w grupach placebo. Analizy skuteczności i bezpieczeństwa zawierały $\geq 99\%$ włączonej w wyniku randomizacji populacji. Szczegółowy przepływ pacjentów w ramach poszczególnych badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniach *MUSE*, *TULIP-1*, *TULIP-2*, *TULIP-LN1*.

Etap badania/oceniana populacja	<i>MUSE</i>		<i>TULIP-1</i>		<i>TULIP-2</i>		<i>TULIP-LN1</i>	
	ANI	PBO	ANI	PBO	ANI	PBO	ANI	PBO
Skryning	626		847		649		338	
Randomizacja	203 [^]		364 [^]		365		94 [^]	
	100	103	180	184	181	184	45	49
Otrzymanie leczenia	99 (99,0%)	102 (99,0%)	180 (100%)	184 (100%)	180 (99,4%)	182 (98,9%)	45 (100%)	49 (100%)
▪ nieotrzymanie leczenia	1 (1,0%)	1 (1,0%)	0	0	1 (0,5%)	2 (1,1%)	0	0
Przedwczesne zakończenie leczenia	12 (12,1%)	31 (30,4%)	36 (20,0%)	38 (20,7%)	27 (15,0%)	52 (28,6%)	13 (28,9%)	21 (42,9%)
▪ AEs	2 (2,0%)	8 (7,8%)	15 (8,3%)	8 (4,3%)	5 (2,8%)	14 (7,7%)	4 (8,9%)	5 (10,2%)
▪ Brak skuteczności	–	–	3 (1,7%)	9 (4,9%)	2 (1,1%)	12 (6,6%)	3 (6,7%)	4 (8,2%)
▪ Pogorszenie stanu	–	–	1 (0,6%)	4 (2,2%)	2 (1,1%)	4 (2,2%)	1 (2,2%)	1 (2,0%)

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Etap badania/oceniana populacja	MUSE		TULIP-1		TULIP-2		TULIP-LN1	
	ANI	PBO	ANI	PBO	ANI	PBO	ANI	PBO
▪ Wycofanie zgody	3 (3,0%)	13 (12,7%)	–	4 (2,2%)	7 (3,9%)	16 (8,8%)	1 (2,2%)	6 (12,2%)
▪ Ciężki brak <i>compliance/adherence</i>	–	–	–	2 (1,1%)	–	1 (0,5%)	–	–
▪ Wystąpiły kryteria zakończenia	–	–	–	–	–	–	3 (6,7%)	4 (8,2%)
▪ Utrata z obserwacji	0 (0,0%)	2 (2,0%)	0 (0,0%)	2 (1,1%)	2 (1,1%)	3 (1,6%)	1 (2,2%)	–
▪ Zgon	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–	–	–	–	–	–
▪ Inne	7 (7,1%)	8 (7,8%)	3 (1,7%)	–	9 (5,0%)	2 (1,1%)		1 (2,0%)
							32 (71,1%)	28 (57,1%)
Ukończenie pełnego leczenia	87 (87,9%)	71 (69,6%)	144 (80,0%)	146 (79,3%)	153 (85,0%)	130 (71,4%)	ukończenie badania: 35 (77,8%)	ukończenie badania: 41 (83,7%)
Analiza skuteczności	99 (99,0%)	102 (99,0%)	180 (100%)	184 (100%)	180 (99,4%)	182 (98,9%)	45 (100%)	49 (100%)
Analiza bezpieczeństwa	99 (99,0%)	101 (98,0%)	180 (100%)	184 (100%)	180 (99,4%)	182 (98,9%)	45 (100%)	49 (100%)

[^] liczba chorych poddana randomizacji do grup ANI vs PBO; bez uwzględnienia liczby chorych włączonych do grup nie uwzględnionych w niniejszym raporcie.

Analizy skuteczności w badaniach uwzględniały pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę anifrolumabu lub placebo – zmodyfikowana populacja ITT (mITT). W badaniu *MUSE* analiza skuteczności wykonywana była w zmodyfikowanej populacji mITT, która oprócz otrzymania ≥ 1 dawki badanego leku, miała wykonane początkowe pomiary skuteczności (mITT2). Analiza statystyczna pierwszorzędowego punktu końcowego została wykonana w populacji mITT2 oraz podgrupie pacjentów z wysoką IFNGS w trakcie skryningu. Wynik badania uznawano za pozytywny, jeśli pierwszorzędowy punkt końcowy był istotny w którejkolwiek z 2 badanych populacji. Błąd I rodzaju był kontrolowany przez zastosowanie testu trendu Cochran-Armitage’a dla wszystkich grup przed przeprowadzeniem porównań dla par między grupą anifrolumabu a placebo, na poziomie istotności 0,10 (2-stronny), w każdej z 2 badanych populacji (zmodyfikowana populacja ITT i subpopulacja z wysokim IFN) dla analizy pierwszorzędowego punktu końcowego. Nie zastosowano korekty dla wielokrotnych pomiarów dla 2 badanych populacji ani innych punktów końcowych. W badaniach *TULIP-1* i *TULIP-2* analizę statystyczną prowadzono wykorzystując metody pozwalające na kontrolę błędów 1 rodzaju: hierarchiczne testowanie. W przypadku niewykazania istotnej statystycznie różnicy między grupami dla głównego punktu końcowego, nie przeprowadzono formalnego testowania istotności różnic między grupami dla kluczowych drugorzędowych punktów końcowych. Analizy skuteczności w badaniach wykonywane były przy użyciu zaawansowanych

modeli statystycznych (model regresji logistycznej, uogólniony model efektów mieszanych), z uwzględnieniem czynników stratyfikacji (szczegółowy opis zawiera poniższa tabela).

Analiza bezpieczeństwa we wszystkich badaniach wykonana była w sposób opisowy. Analizy bezpieczeństwa uwzględniały pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę anifrolumabu lub placebo – zmodyfikowana populacja ITT (mITT). W badaniu *MUSE* bezpieczeństwa wykonana była w zmodyfikowanej populacji mITT: pacjenci analizowani byli zgodnie z faktycznie otrzymaną interwencją (1 pacjent z grupy PBO otrzymał ANI 1000 mg i w tej grupie był analizowany pod kątem oceny bezpieczeństwa) – analiza mITT2.

Tabela 10. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniach *MUSE*, *TULIP-1*, *TULIP-2*, *TULIP-LN1*.

Badanie	punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przeływ pacjentów
<i>MUSE</i>	5 (R2;B2;W1)	Randomizacja do grup w stosunku 1:1:1, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: <ul style="list-style-type: none"> ▪ SLEDAI-2K (<10 vs ≥ 10) ▪ dawka doustnych GKS (<10 vs ≥ 10 mg/dziennie prednizonu lub odpowiednika) ▪ status typu I IFNGS (wysoki vs niski) 	Zaślepienie: podwójne; utrzymywane za pomocą placebo; zaślepieniu podlegali pacjenci, opiekunowie, badacze, osoby oceniające wyniki	Przedstawiono szczegółowo na diagramie
<i>TULIP-1</i>	5 (R2;B2;W1)	Randomizacja: blokowa, w stosunku 2:1:2 do grup PBO, ANI 150 [grupa nieuwzględniania w niniejszym raporcie], ANI 300, za pomocą IXRS (<i>interactive voice/web response system</i>), sponsor badania był odpowiedzialny za wygenerowanie schematu randomizacji (przy użyciu systemu Grand); z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: <ul style="list-style-type: none"> ▪ punktacja SLEDAI-2K (<10 vs ≥ 10 punktów) ▪ początkowa dawka GKS (<10 vs ≥ 10 mg/dziennie) ▪ status typu I IFNGS (wysoki vs niski) 	Zaślepienie: podwójne; anifrolumab i placebo (ze względu na różny wygląd) umieszczone w nieprzezroczystych, identycznych opakowaniach, umożliwiających utrzymanie zaślepienia; na końcowym etapie przygotowania worka infuzyjnego niemożliwe było utrzymanie zaślepienia podawanych interwencji, w związku z czym przygotowywanie interwencji było przeprowadzane przez przeszkolonego, niezaślepionego członka zespołu, który nie był zaangażowany w postępowanie z pacjentami objętymi badaniem; pacjenci, badacze i osoby zaangażowane w leczenie, ocenę kliniczną i monitorowanie pacjentów nie byli świadomi otrzymywanego leczenia	Przedstawiono szczegółowo na diagramie
<i>TULIP-2</i>	5 (R2;B2;W1)	Randomizacja: blokowa, w stosunku 1:1, za pomocą IXRS (<i>interactive voice/web response system</i>), sponsor badania był odpowiedzialny za wygenerowanie schematu randomizacji (przy użyciu systemu Grand); z uwzględnieniem czynników stratyfikacji:	Zaślepienie: podwójne; anifrolumab i placebo (ze względu na różny wygląd) umieszczone w nieprzezroczystych, identycznych opakowaniach, umożliwiających utrzymanie zaślepienia; na końcowym etapie przygotowania worka infuzyjnego niemożliwe było utrzymanie zaślepienia podawanych	Przedstawiono szczegółowo na diagramie

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Badanie	punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przepływ pacjentów
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ punktacja SLEDAI-2K (<10 vs ≥10 punktów) ▪ początkowa dawka GKS (<10 vs ≥10 mg/dziennie) ▪ status typu I IFNGS (wysoki vs niski) 	<p>interwencji, w związku z czym przygotowywanie interwencji było przeprowadzane przez przeszkolonego, niezaślepionego członka zespołu, który nie był zaangażowany w postępowanie z pacjentami objętymi badaniem; pacjenci, badacze i osoby zaangażowane w leczenie, ocenę kliniczną i monitorowanie pacjentów nie byli świadomi otrzymywanego leczenia</p>	
TULIP-LN1	5 (R2;B2;W1)	<p>Randomizacja: blokowa (1:1:1), za pomocą IXRS (<i>interactive voice/web response system</i>), sponsor badania był odpowiedzialny za wygenerowanie schematu randomizacji (przy użyciu systemu Grand); z uwzględnieniem czynników stratyfikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 24-h UPCR w momencie skryningu (≤3,0 vs >3,0 mg/mg) ▪ status typu I IFNGS (wysoki vs niski) 	<p>Zaślepienie: podwójne; anifrolumab i placebo (ze względu na różny wygląd) umieszczone w nieprzezroczystych, identycznych opakowaniach, umożliwiających utrzymanie zaślepienia; na końcowym etapie przygotowania worka infuzyjnego niemożliwe było utrzymanie zaślepienia podawanych interwencji, w związku z czym przygotowywanie interwencji było przeprowadzane przez przeszkolonego, niezaślepionego członka zespołu, który nie był zaangażowany w postępowanie z pacjentami objętymi badaniem; pacjenci, badacze i osoby zaangażowane w leczenie, ocenę kliniczną i monitorowanie pacjentów nie byli świadomi otrzymywanego leczenia</p> <p>Zaślepienie schematów dawkowania anifrolumabu zapewniono poprzez ustalenie czasu trwania wlewu we wszystkich 3 grupach terapeutycznych ≥60 minut dla pierwszych 3 dawek badanego leku</p>	<p>Przedstawiono szczegółowo na diagramie</p>

IFNGS – występowanie wysokiej ekspresji genów sygnatury genowej interferonu I;

Ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniach *MUSE*, *TULIP-1*, *TULIP-2*, *TULIP-LN1* przeprowadzono przy użyciu zalecanego narzędzia *Cochrane Collaboration – RoB2*. Wynik tej analizy dla poszczególnych punktów końcowych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 11. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniach *MUSE*, *TULIP-1*, *TULIP-2*, *TULIP-LN1* według narzędzia RoB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Punkty końcowe dotyczące oceny klinicznej i skuteczności leku	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Punkty końcowe dotyczące oceny bezpieczeństwa i tolerancji leku	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

W badaniach RCT przeprowadzono randomizację blokową (z wyjątkiem *MUSE*, w której nie podano takiej informacji) w stosunku 1:1 z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej. Sponsor badania był odpowiedzialny za wygenerowanie schematu randomizacji (przy użyciu systemu Grand). Czynniki stratyfikacji były: punktacja SLEDAI-2K (<10 vs ≥10 punktów), początkowa dawka GKS (<10 vs ≥10 mg/dziennie), status typu I IFNGS (wysoki vs niski), a w *TULIP-LN1*: 24-h UPCR w momencie skryningu (≤3,0 vs >3,0 mg/mg) i status typu I IFNGS (wysoki vs niski). Z uwagi na losową sekwencję alokacji pacjentów, utajnienie jej do czasu przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji oraz dobrze zbalansowane charakterystyki wyjściowe obu grup ryzyko błędu systematycznego wynikające z procesu randomizacji oceniono jako niskie.

Wszystkie oceniane badania były podwójnie zaślepienie; zaślepieniu podlegali pacjenci, opiekunowie, badacze, osoby oceniające wyniki. Analizy skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę anifrolumabu lub placebo – zmodyfikowana populacja ITT (mITT). W związku z tym ryzyko związane z odstępstwami od zaplanowanych interwencji również było niskie.

Ogółem dostępność danych dla poszczególnych punktów końcowych określono na ≥ 99%. Metodę pomiaru określono w każdym przypadku jako odpowiednią. Nie stwierdzono, żeby dane dotyczące poszczególnych punktów końcowych były przedstawione preferencyjnie. Ponadto analizowano je zgodnie z udostępnionym wcześniej protokołem badania i planem analizy statystycznej. Tym samym ryzyko w pozostałych domenach narzędzia RoB2, tj. wynikające z brakujących danych, wynikające z pomiaru punktu końcowego oraz wynikające z selekcji raportowanego wyniku, także oceniono jako niskie.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach *MUSE*, *TULIP-1*, *TULIP-2*, *TULIP-LN1*; ANI vs PBO.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria dotyczące jednostki chorobowej i aktywności choroby

Do badań *MUSE*, *TULIP-1* i *TULIP-2*. Włączano chorych na aktywną postać tocznia rumieniowatego układowego (TRU), z diagnozą wg kryteriów ACR 1997. Natomiast do badania *TULIP-LN1* włączano pacjentów z proliferacyjnym toczniowym zapaleniem nerek (LN) klasy III/IV i odpowiednimi wartościami parametrów nerkowych UPCR i eGFR.

Stwierdzenie TRU wymagało spełnienia przynajmniej 4 kryteriów ACR z 1997, w tym przynajmniej jednego dotyczącego wykrywalności ANA, anty-dsDNA lub anty-Sm.

Wymogiem włączenia do badań *MUSE*, *TULIP-1* i *TULIP-2* była aktywna choroba TRU, w stopniu co najmniej umiarkowanym, czyli uzyskanie ≥ 6 punktów w ocenie SLEDAI-2K. Dodatkowo zaznaczono, że kliniczny wynik SLEDAI-2K musi wynosić ≥ 4 punkty (wynik oceny SLEDAI-2K bez uwzględniania punktów związanych z wynikami badań laboratoryjnych moczu lub pomiarami immunologicznym oraz z wyłączeniem punktów, które można przypisać gorączce, toczniowemu bólowi głowy lub organicznemu zespołowi mózgu). Ponadto w badaniach *TULIP-1* i *TULIP-2* wymagano oceny narządów również wskaźnikiem BILAG-2004 i uzyskania wyniku ≥ 1 A lub ≥ 2 B, a także oceny aktywności choroby za pomocą wskaźnika PGA i uzyskanie wyniku ≥ 1 na wizualnej skali analogowej. Wszystkie te kryteria wskazywały na chorobę o przynajmniej umiarkowanej aktywności. W badaniu *TULIP-LN1* nie sprecyzowano wymogów dotyczących wskaźnika SLEDAI-2K ani BILAG-2004.

Kryteria dotyczące wcześniejszego leczenia

Do badań *MUSE*, *TULIP-1* i *TULIP-2* włączano wcześniej leczonych chorych na TRU, którzy w momencie włączenia otrzymywali standardową terapię TRU w postaci przynajmniej jednego z następujących leków: doustny prednizon (lub odpowiednik), azatiopryna, metotreksat, lek antymalaryczny lub mykofenolan mofetylu (lub kwas mykofenolowy) albo mizorybina (w *TULIP-1* i *TULIP-2*). Zaznaczono, że leczenie musiało być stosowane przynajmniej 24 tygodnie przed włączeniem do badania i utrzymywane w stabilnych dawkach (o określonych progowych wartościach) w okresie przynajmniej 2 tygodni przed randomizacją. Ponadto chorzy musieli wyrazić gotowość do rezygnacji z innych leków będących w fazie badań, w przypadku wystąpienia takiej możliwości.

Stosowanie terapii zubożającej komórki B (w tym między innymi okrelizumab, ofatumumab, obinutuzumab lub rytuksymab) w okresie 26 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu (ataccept < 40 tygodni) stanowiło jedno z kryteriów wykluczenia dotyczących leczenia towarzyszącego (szczegółowo przedstawiono w tabeli poniżej). Nie włączano również pacjentów, którzy minionym roku otrzymali szczepionkę BCG, a w poprzednich 4 tygodniach jakąkolwiek żywa lub atenuowaną szczepionkę albo transfuzję krwi.

Natomiast w badaniu *TULIP-LN1* dotyczącym pacjentów z aktywnym toczniem nerkowym wymagano leczenia w stabilnych dawkach doustnymi kortykosteroidami oraz mykofenolanem mofetylu [MMF].

Ogólne kryteria włączenia

Do badań włączano pacjentów dorosłych (górną granicę wieku 65 lat w *MUSE*, 70 lat w pozostałych badaniach) o masie ciała przynajmniej 40 kg. Nie włączano kobiet w ciąży ani karmiących piersią, a u kobiet w wieku reprodukcyjnym (oraz mężczyzn posiadających takie partnerki) wymagano stosowania dwóch powszechnie uznanych metod antykoncepcyjnych od momentu skryningu do 12 tygodni po ostatniej dawce badanego leku.

Każdy stan, który w opinii badacza mógłby zaburzać ocenę badanego produktu lub interpretację oceny bezpieczeństwa pacjenta lub wyników badań stanowił kryterium dyskwalifikacji z udziału w badaniu. Nie włączano również chorych włączonych do innego badania klinicznego, w tym dotyczącego anifrolumabu.

Kryteria dotyczące chorób towarzyszących

Chorzy włączani do badań *TULIP-1*, *TULIP-2* i *TULIP-LN1* musieli mieć udokumentowany brak utajonej lub czynnej gruźlicy przed skryningiem, a także nie mieć niedawnego bliskiego kontaktu z osobą z aktywną gruźlicą. U kobiet z brakiem zmian chorobowych szyjki macicy wymagano udokumentowanego prawidłowego rozmazu *Papanicolaou* bez nowotworu złośliwego w ciągu 2 lat przed randomizacją.

Ze wszystkich badań wykluczano pacjentów z aktywnym ciężkim lub niestabilnym TRU. Ponadto z badań *MUSE*, *TULIP-1* i *TULIP-2* wykluczano chorych z aktywną ciężką chorobą nerek spowodowaną przez TRU lub niestabilną chorobą nerek, aktywnym i ciężkim toczniowym zapaleniem nerek oraz z ciężkim aktywnym toczniem rumieniowatym z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego. Podczas gdy w badaniu *TULIP-LN1* brali udział pacjenci z aktywnym toczniowym zapaleniem nerek, ale o postaci umiarkowanej

(wykluczano LN klasy V). Z badania tego wykluczano pacjentów z chorobami nerek, które w ocenie badacza mogą zakłócać ocenę LN oraz pacjentów dializowanych.

Z badań wykluczano pacjentów z istotnymi klinicznie chorobami towarzyszącymi, które mogłyby wpływać na bezpieczeństwo pacjenta albo uniemożliwić przeprowadzenie pomiarów lub zaburzać interpretację wyników badań (zakażenia wirusem opryszczki, półpaścem, HIV, HCV, HBV, ciężki zespół antyfosfolipidowy, nowotwory i inne choroby wymagające hospitalizacji lub leczenia dożylnymi lekami lub doustnymi/pozajelitowymi kortykosteroidami).

W tabeli poniżej szczegółowo podsumowano kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów we włączonych badaniach.

Tabela 12. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań MUSE, TULIP-1, TULIP-2, TULIP-LN1.

Kryteria selekcji	MUSE	TULIP-1 i TULIP-2 [identyczne kryteria selekcji]	TULIP-LN1
Kryteria włączenia			
Kryteria ogólne	<ul style="list-style-type: none"> Wiek 18-65 lat Masa ciała ≥ 40 kg 	<ul style="list-style-type: none"> Wiek 18-70 lat Masa ciała ≥ 40 kg 	<ul style="list-style-type: none"> Wiek 18-70 lat Masa ciała ≥ 40 kg
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> Aktywny TRU, diagnoza wg kryteriów ACR 1997 	<ul style="list-style-type: none"> Aktywny TRU, diagnoza wg kryteriów ACR 1997, ≥ 24 tyg. przed ICF 	<ul style="list-style-type: none"> Aktywny TRU z zajęciem nerek diagnoza wg kryteriów ACR 1997
Kryteria ACR klasyfikacji TRU	<ul style="list-style-type: none"> Spełnione ≥ 4 z 11 kryteriów ACR 1997, w tym ≥ 1 z następujących: <ul style="list-style-type: none"> seropozytywność dla ≥ 1 przeciwciał przeciwjądrowych (dodatni wynik testu na przeciwciała przeciwjądrowe [ANA], 1:40 lub wyższy, w teście immunofluorescencyjnym), podwyższone przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA (anty-dsDNA) [opisane jako wyniki niejednoznaczne lub pozytywne], i/lub przeciwciała anty-Sm podwyższone powyżej normy (tj. wyniki pozytywne lub niejednoznaczne) w badaniu przesiewowym (w trakcie skryningu) 	<ul style="list-style-type: none"> Spełnione ≥ 4 z 11 kryteriów ACR 1997, w tym ≥ 1 z następujących: <ul style="list-style-type: none"> seropozytywność dla ≥ 1 przeciwciał przeciwjądrowych (dodatni wynik testu na przeciwciała przeciwjądrowe [ANA], 1:40 lub wyższy, w teście immunofluorescencyjnym), podwyższone przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA (anty-dsDNA) [opisane jako wyniki niejednoznaczne lub pozytywne], i/lub przeciwciała anty-Sm podwyższone powyżej normy (tj. wyniki pozytywne lub niejednoznaczne) w badaniu przesiewowym (w trakcie skryningu) 	<ul style="list-style-type: none"> Spełnione ≥ 4 z 11 kryteriów ACR 1997, w tym ≥ 1 z następujących: <ul style="list-style-type: none"> seropozytywność dla ≥ 1 przeciwciał przeciwjądrowych (dodatni wynik testu na przeciwciała przeciwjądrowe [ANA], 1:40 lub wyższy, w teście immunofluorescencyjnym), podwyższone przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA (anty-dsDNA) [opisane jako wyniki niejednoznaczne lub pozytywne], i/lub przeciwciała anty-Sm podwyższone powyżej normy (tj. wyniki pozytywne lub niejednoznaczne) w badaniu przesiewowym (w trakcie skryningu)
Kryteria aktywności choroby	<ul style="list-style-type: none"> Spełnienie wszystkich poniższych kryteriów aktywności choroby: <ul style="list-style-type: none"> SLEDAI-2K ≥ 6 (<i>the SLE Disease Activity Index 2000</i>), z wyłączeniem punktów, które można przypisać toczniowemu bólowi głowy lub organicznemu zespołowi mózgu BILAG-2004 ocena domeny narządów $\geq 1A$ lub $\geq 2B$ Ocena aktywności choroby wg PGA ≥ 1 na wizualnej skali analogowej w zakresie 0 (brak) do 3 (ciężka choroba) Wynik ≥ 4 w komponentach klinicznych SLEDAI-2K (kliniczny SLEDAI-2K; punkty przypisane 	<ul style="list-style-type: none"> Spełnienie poniższych kryteriów aktywności choroby w trakcie skryningu: <ul style="list-style-type: none"> wartość SLEDAI-2K ≥ 6 i kliniczny SLEDAI-2K ≥ 4. Kliniczny SLEDAI-2K to wynik oceny SLEDAI-2K bez uwzględniania punktów związanych z wynikami badań laboratoryjnych moczu lub pomiarami immunologicznymi: i. Obejmuje punkty z następujących elementów klinicznych: zapalenie stawów, zapalenie mięśni, wysypka, łysienie, owrzodzenie błony śluzowej, zapalenie opłucnej, zapalenie osierdzia lub zapalenie naczyń; ii. Z wyłączeniem punktów, które można przypisać gorączce, 	<ul style="list-style-type: none"> Aktywne, proliferacyjne toczniowe zapalenie nerek (LN), diagnoza potwierdzona lokalnie, biopsją nerek w ciągu 3 miesięcy przed zgodą na udział w badaniu lub w trakcie skryningu: <ul style="list-style-type: none"> klasa III lub IV (\pm współistniejąca klasa V) wg WHO lub kryteriów ISN/RPS (<i>International Society of Nephrology and the Renal Pathology Society</i>) 2003 UPCR >1 mg/mg (113,17 mg/mmol) [stosunek białka do kreatyniny w moczu] eGFR ≥ 35 ml/min/1,73 m² [szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej]

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Kryteria selekcji	MUSE	TULIP-1 i TULIP-2 [identyczne kryteria selekcji]	TULIP-LN1
	komponentom laboratoryjnym zostały wykluczone) w 1 tygodniu (przed otrzymaniem badanego leku).	<p>toczniowemu bólowi głowy lub organicznemu zespołowi mózgu</p> <ul style="list-style-type: none"> – Wynik BILAG-2004 ocena domeny narządów $\geq 1A$ lub $\geq 2B$ – Ocena aktywności choroby wg PGA ≥ 1 na wizualnej skali analogowej w zakresie 0 (brak) do 3 (ciężka choroba) <p>▪ Kliniczny SLEDAI-2K ≥ 4 w 1. Dniu badania</p>	
Wymagane leczenie SoC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stosowanie ≥ 1 z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> – Doustny prednizolon (≤ 40 mg/dziennie lub ekwiwalent) – Azatiopryna (≤ 200 mg/dziennie) – Antymalaryczny, mykofenolan mofetylu/kwas mykofenolowy ($\leq 2,0$ g/dziennie) – Metotreksat (≤ 25 mg/tygodniowo) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stosowanie ≥ 1 z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> – Doustny prednizon (tylko) w ramach SoC dla TRU, doustnie w dawce $\geq 7,5$ mg/dobę, ale ≤ 40 mg/dobę (lub odpowiednik) przez ≥ 8 tygodni przed rozpoczęciem badania, w dawce stabilnej ≥ 2 tygodnie przed randomizacją – Gdy doustny prednizon nie był jedynym lekiem w ramach SoC, dawka musiała wynosić ≤ 40 mg/dobę (lub odpowiednik) przez ≥ 2 tygodnie przed podpisaniem zgody na udział w badaniu, w dawce stabilnej ≥ 2 tygodnie przed randomizacją – Którykolwiek z poniższych leków podawany ≥ 12 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu, w stabilnej dawce ≥ 8 tygodni <ul style="list-style-type: none"> - Azatiopryna (≤ 200 mg/dziennie) - Antymalaryczny (chlorochina, hydroksychlorochina, chinakryna) - Mykofenolan mofetylu $\leq 2,0$ g/dziennie lub kwas mykofenolowy $\leq 1,44$ g/dziennie - Metotreksat (≤ 25 mg/tygodniowo), doustny, podskórny (SC) lub domięśniowy (IM) - Mizorybina ≤ 150 mg/dziennie 	Pacjenci byli leczeni doustnymi GKS i MMF
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie TRU musiało być stosowane ≥ 24 tygodnie przed włączeniem do badania w stabilnych 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ p.o. GKS, dawka stabilna ≥ 2 tyg. przed R ▪ Stabilna SoC TRU w trakcie R 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gotowość rezygnacji z innych leków będących w fazie badań w trakcie tego badania klinicznego

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Kryteria selekcji	MUSE	TULIP-1 i TULIP-2 [identyczne kryteria selekcji]	TULIP-LN1
	dawkach przez ≥ 2 tygodnie (dla prednizonu i NLPZ)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gotowość rezygnacji z innych leków będących w fazie badań w trakcie tego badania klinicznego 	
Choroby towarzyszące		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Spełnienie wszystkich następujących kryteriów gruźlicy (TB): <ul style="list-style-type: none"> – Brak utajonej lub czynnej gruźlicy przed skryningiem, z wyjątkiem utajonej gruźlicy z udokumentowanym ukończeniem odpowiedniego leczenia lub otrzymaniem leczenia profilaktycznego utajonej gruźlicy, gdy pacjent zobowiązał się do ukończenia pełnego okresu profilaktyki [w historii] – Brak oznak lub objawów sugerujących aktywną gruźlicę [wywiad lekarski lub badanie fizykalne] – Brak niedawnego bliskiego kontaktu z osobą z aktywną gruźlicą lub (jeśli taki kontakt miał miejsce) skierowanie do lekarza specjalizującego się w gruźlicy w celu poddania się dodatkowej ocenie przed randomizacją (odpowiednio udokumentowane) oraz, w uzasadnionych przypadkach, otrzymanie odpowiedniego leczenia utajonej gruźlicy w momencie lub przed pierwszym podaniem badanego produktu ▪ Spełnienie 1 z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> – Ujemny wynik testu QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) w kierunku gruźlicy uzyskany w centralnym laboratorium w ciągu 12 tygodni przed randomizacją – Dodatni wynik testu QFT-G na gruźlicę uzyskany w okresie skryningu w centralnym laboratorium, w przypadku którego wykluczono aktywną gruźlicę i rozpoczęto odpowiednie leczenie utajonej gruźlicy przed podaniem 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Spełnienie wszystkich następujących kryteriów gruźlicy (TB): <ul style="list-style-type: none"> – Brak utajonej lub czynnej gruźlicy przed skryningiem, z wyjątkiem utajonej gruźlicy z udokumentowanym ukończeniem odpowiedniego leczenia lub otrzymaniem leczenia profilaktycznego utajonej gruźlicy, gdy pacjent zobowiązał się do ukończenia pełnego okresu profilaktyki [w historii] – Brak oznak lub objawów sugerujących aktywną gruźlicę [wywiad lekarski lub badanie fizykalne] – Brak niedawnego bliskiego kontaktu z osobą z aktywną gruźlicą lub (jeśli taki kontakt miał miejsce) skierowanie do lekarza specjalizującego się w gruźlicy w celu poddania się dodatkowej ocenie przed randomizacją (odpowiednio udokumentowane) oraz, w uzasadnionych przypadkach, otrzymanie odpowiedniego leczenia utajonej gruźlicy w momencie lub przed pierwszym podaniem badanego produktu – Spełnienie 1 z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> – Ujemny wynik testu QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) w kierunku gruźlicy uzyskany w centralnym laboratorium w ciągu 12 tygodni przed randomizacją – Dodatni wynik testu QFT-G na gruźlicę uzyskany w okresie skryningu w centralnym laboratorium, w przypadku którego wykluczono aktywną gruźlicę i rozpoczęto odpowiednie leczenie utajonej gruźlicy przed podaniem

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Kryteria selekcji	MUSE	TULIP-1 i TULIP-2 [identyczne kryteria selekcji]	TULIP-LN1
		<p>pierwszej dawki badanego produktu, a pacjent zobowiązał się do ukończenia pełnego cyklu profilaktyki (mogło to oznaczać zakończenie profilaktyki w trakcie badania)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Nieokreślony (potwierdzony jako nieokreślony w powtórny badaniu podczas skryningu) wynik testu QFT-G na gruźlicę uzyskany w trakcie skryningu w centralnym laboratorium z trwającym testem QFT-G na gruźlicę zgodnie z planem badania – RTG klatki piersiowej bez dowodów obecnej aktywnej gruźlicy bez śladów aktualnej aktywnej gruźlicy lub innej infekcji, lub starej aktywnej gruźlicy, nowotworu złośliwego lub klinicznie istotnych nieprawidłowości (chyba że z powodu TRU) uzyskane w trakcie skryningu lub w dowolnym czasie w ciągu 12 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu ▪ Kobiety z niezmienioną szyjką macicy (brak zmian chorobowych) musiały mieć udokumentowany prawidłowy rozmaz Papanicolaou bez nowotworu złośliwego (np. śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy stopnia III, rak <i>in situ</i> lub gruczolakorak <i>in situ</i>) w ciągu 2 lat przed randomizacją <ul style="list-style-type: none"> – Każdy nieprawidłowy wynik rozmazu Papanicolaou udokumentowany w ciągu 2 lat przed randomizacją wymagał powtórzenia w celu potwierdzenia kwalifikacji pacjenta 	<p>pierwszej dawki badanego produktu, a pacjent zobowiązał się do ukończenia pełnego cyklu profilaktyki (mogło to oznaczać zakończenie profilaktyki w trakcie badania)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Nieokreślony (potwierdzony jako nieokreślony w powtórny badaniu podczas skryningu) wynik testu QFT-G na gruźlicę uzyskany w trakcie skryningu w centralnym laboratorium z trwającym testem QFT-G na gruźlicę zgodnie z planem badania – RTG klatki piersiowej bez dowodów obecnej aktywnej gruźlicy bez śladów aktualnej aktywnej gruźlicy lub innej infekcji, lub starej aktywnej gruźlicy, nowotworu złośliwego lub klinicznie istotnych nieprawidłowości (chyba że z powodu TRU) uzyskane w trakcie skryningu lub w dowolnym czasie w ciągu 12 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu ▪ Kobiety z niezmienioną szyjką macicy (brak zmian chorobowych) musiały mieć udokumentowany prawidłowy rozmaz Papanicolaou bez nowotworu złośliwego (np. śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy stopnia III, rak <i>in situ</i> lub gruczolakorak <i>in situ</i>) w ciągu 2 lat przed randomizacją <ul style="list-style-type: none"> – Każdy nieprawidłowy wynik rozmazu Papanicolaou udokumentowany w ciągu 2 lat przed randomizacją wymagał powtórzenia w celu potwierdzenia kwalifikacji pacjenta
Pozostałe		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ujemny wynik testu β-hCG w surowicy podczas skryningu (wyłącznie pacjentki w wieku rozrodczym) i ujemny wynik testu ciążowego z moczu przed podaniem pierwszej dawki leku w badaniu i przed podaniem pierwszej dawki MMF 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ujemny wynik testu β-hCG w surowicy podczas skryningu (wyłącznie pacjentki w wieku rozrodczym) i ujemny wynik testu ciążowego z moczu przed podaniem pierwszej dawki leku w badaniu i przed podaniem pierwszej dawki MMF

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Kryteria selekcji	MUSE	TULIP-1 i TULIP-2 [identyczne kryteria selekcji]	TULIP-LN1
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stosowanie dwóch powszechnie uznanych metod antykoncepcyjnych od momentu skryningu do 12 tygodni po ostatniej dawce badanego leku, z wyjątkiem pacjentek chirurgicznie wysterylizowanych (tj. obustronne podwiązanie jajowodów, obustronne wycięcie jajników lub całkowita histerektomia), pacjentek z wysterylizowanym partnerem płci męskiej, pacjentek 1 rok po menopauzie lub praktykujących abstynencję. Zaprzeszanie antykoncepcji po 12-tygodniowym okresie obserwacji powinno zostać omówione z odpowiedzialnym lekarzem <ul style="list-style-type: none"> – długotrwała abstynencja była dopuszczalną praktyką; jednak okresowa abstynencja, metoda kalendarzykowa i metoda przerywana nie były akceptowalnymi metodami antykoncepcji – okres pomenopauzalny zdefiniowano jako ≥ 1 rok od ostatniej miesiączki, a pacjentka musiała mieć podwyższony poziom hormonu folikulotropowego wyższy niż wartość centralnego laboratorium dla okresu pomenopauzalnego podczas skryningu ▪ Niewysterylizowani mężczyźni, którzy byli aktywni seksualnie z partnerką mogącą zajść w ciążę, musieli używać prezerwatywy (ze środkiem plemnikobójczym, jeśli jest dostępny w handlu) od 1. Dnia do co najmniej 12 tygodni po otrzymaniu ostatniej dawki badanego produktu ▪ Odpowiedni dostęp do żył obwodowych ▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stosowanie dwóch powszechnie uznanych metod antykoncepcyjnych od momentu skryningu do 12 tygodni po ostatniej dawce badanego leku, z wyjątkiem pacjentek chirurgicznie wysterylizowanych (tj. obustronne podwiązanie jajowodów, obustronne wycięcie jajników lub całkowita histerektomia), pacjentek z wysterylizowanym partnerem płci męskiej, pacjentek 1 rok po menopauzie lub praktykujących abstynencję. Zaprzeszanie antykoncepcji po 12-tygodniowym okresie obserwacji powinno zostać omówione z odpowiedzialnym lekarzem <ul style="list-style-type: none"> – długotrwała abstynencja była dopuszczalną praktyką; jednak okresowa abstynencja, metoda kalendarzykowa i metoda przerywana nie były akceptowalnymi metodami antykoncepcji – okres pomenopauzalny zdefiniowano jako ≥ 1 rok od ostatniej miesiączki, a pacjentka musiała mieć podwyższony poziom hormonu folikulotropowego wyższy niż wartość centralnego laboratorium dla okresu pomenopauzalnego podczas skryningu ▪ Niewysterylizowani mężczyźni, którzy byli aktywni seksualnie z partnerką mogącą zajść w ciążę, musieli używać prezerwatywy (ze środkiem plemnikobójczym, jeśli jest dostępny w handlu) od 1. Dnia do co najmniej 12 tygodni po otrzymaniu ostatniej dawki badanego produktu ▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu
Kryteria wykluczenia			
Kryteria wykluczenia związane z TRU	<ul style="list-style-type: none"> ▪ aktywne i ciężkie neuropsychiatryczny TRU 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aktywny ciężki lub niestabilny neuropsychiatryczny TRU obejmujący, ale nie wyłącznie, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aktywny ciężki lub niestabilny neuropsychiatryczny TRU, który mógł spowodować, że pacjent nie był w stanie w pełni zrozumieć podpisanej

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Kryteria selekcji	MUSE	TULIP-1 i TULIP-2 [identyczne kryteria selekcji]	TULIP-LN1
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ aktywne i ciężkie toczniowe zapalenie nerek ▪ aktywna i ciężka choroba nerek spowodowana przez TRU lub niestabilna choroba nerek 	<p>zapalenie naczyń mózgowych; zespoły demielinizacyjne (rosnąca, poprzeczna, ostra zapalna poliradikulopatia demielinizacyjna); ostry stan splątania; upośledzony poziom świadomości; psychoza; ostry zespół udaru lub udaru; neuropatia czaszkowa; stan padaczkowy; ataksja mózdkowa; i jednonerwowe zapalenie wielonerwowe; który mógł spowodować, że pacjent nie był w stanie w pełni zrozumieć podpisanej zgody na udział w badaniu lub, w opinii badacza, standard opieki określony w protokole, który był niewystarczający do kontrolowania neurologicznych cech TRU i wykorzystanie bardziej agresywne podejście terapeutyczne, takie jak dodanie dożylnego cyklofosfamidu i/lub wysokodawkowej terapii pulsowej GKS dożylnym lub innych terapii niedozwolonych w protokole, które były wskazane lub oczekiwane do podania</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aktywna ciężka choroba nerek spowodowana przez TRU, w której (w opinii badacza) SoC określona w protokole była niewystarczająca i wskazane było zastosowanie bardziej agresywnego podejścia terapeutycznego, takiego jak dodanie dożylnego cyklofosfamidu i/lub dożylnego pulsacyjnej GKS dożylnie w dużych dawkach, lub innych metod leczenia niedozwolonych w protokole 	<p>zgody na udział w badaniu lub, w opinii badacza, standard opieki określony w protokole, który był niewystarczający do kontrolowania neurologicznych cech TRU i wykorzystanie bardziej agresywne podejście terapeutyczne, takie jak dodanie dożylnego cyklofosfamidu i/lub wysokodawkowej terapii pulsowej GKS dożylnym lub innych terapii niedozwolonych w protokole, które były wskazane lub oczekiwane do podania</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Choroby nerek aktualnie lub w przeszłości (inne niż LN), które w opinii badacza mogą zakłócać ocenę LN i zakłócać ocenę aktywności choroby (np. nefropatia cukrzycowa) ▪ Diagnoza LN czystej klasy V (błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek). Było to oparte na biopsji nerki wykonanej w ciągu 3 miesięcy przed podpisaniem ICF lub w okresie przesiewowym ▪ Dializy w ciągu 12 miesięcy przed podpisaniem zgody na udział w badaniu lub spodziewana potrzeba leczenia nerkozastępczego (dializy lub przeszczep nerki) w okresie 6 miesięcy po włączeniu
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mieszana choroba tkanki łącznej lub nakładające się zespoły TRU z nadżerkowym zapaleniem stawów lub twardziną układową w historii 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rozpoznanie (w ciągu 1 roku od podpisania zgody na udział w badaniu) mieszanej choroby tkanki łącznej (zespół Sharpa) lub zespoły 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Twardzina układowa (SSc) lub rozpoznanie TRU z nakładającym się SSc udokumentowane w historii

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Kryteria selekcji	MUSE	TULIP-1 i TULIP-2 [identyczne kryteria selekcji]	TULIP-LN1
		nakładania się TRU i twardziny układowej, jak zaznaczono poniżej: <ul style="list-style-type: none"> – Zespół nakładania się TRU z zapaleniem mięśni lub RZS podczas skryningu był dozwolony, pod warunkiem, że pacjent spełniał również kryteria klasyfikacji jako TRU; lub – Mieszana choroba tkanki łącznej w przeszłości, która z czasem rozwinęła się w rozpoznanie TRU, była dozwolona, pod warunkiem, że rozpoznanie TRU było obecne przez co najmniej 1 rok 	
Kryteria wykluczenia związane z chorobami towarzyszącymi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinicznie istotny zespół zapalenia naczyń (inny niż spowodowany TRU) ▪ Choroba zapalna stawów lub skóry inna niż TRU, która mogłaby zakłócić oceny aktywności choroby ▪ Ciężki zespół antyfosfolipidowy ▪ Pierwotny niedobór odporności lub schorzenia towarzyszące predysponujące ich do zakażenia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinicznie istotny zespół zapalenia naczyń niezwiązany z TRU, aktualnie lub w przeszłości. Pacjenci, u których wystąpiło zapalenie naczyń jako objaw TRU, mogli zostać zakwalifikowani do badania ▪ Choroba zapalna stawów lub skóry inna niż TRU aktualnie lub w przeszłości, która w opinii badacza może zakłócać ocenę zapalenia stawów lub skóry i zaburzać ocenę aktywności choroby ▪ Rozpoznanie katastrofalnego lub ciężkiego zespołu antyfosfolipidowego w ciągu 1 roku przed podpisaniem zgody na udział w badaniu (zespół antyfosfolipidowy odpowiednio kontrolowany przez terapię przeciwzakrzepową przez ≥3 miesiące był dopuszczalny) ▪ Pierwotny niedobór odporności, splenektomia lub jakiegokolwiek inne schorzenia, które predysponuje pacjenta do zakażenia, lub dodatni wynik w kierunku wirusem HIV potwierdzony przez laboratorium centralne podczas skryningu (pacjenci odmawiający wykonania badania w kierunku HIV 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinicznie istotny zespół zapalenia naczyń niezwiązany z TRU, aktualnie lub w przeszłości. Pacjenci, u których wystąpiło zapalenie naczyń jako objaw TRU, mogli zostać zakwalifikowani do badania ▪ Katastroficzny zespół antyfosfolipidowy (APS) lub incydent zakrzepowo-zatorowy związany z APS lub utrata ciąży w ciągu 1 roku przed podpisaniem zgody na udział w badaniu. Pacjenci z APS odpowiednio kontrolowanym przez antykoagulanty lub aspirynę przez ≥12 tygodni mogli zostać włączeni do badania ▪ Pierwotny niedobór odporności (np. zespół pospolitego zmiennego niedoboru odporności), splenektomia lub jakiegokolwiek podstawowy stan, który predysponuje pacjenta do zakażenia, lub dodatni wynik zakażenia HIV potwierdzony przez centralne laboratorium podczas skryningu

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Kryteria selekcji	MUSE	TULIP-1 i TULIP-2 [identyczne kryteria selekcji]	TULIP-LN1
		w czasie skryningu nie będą kwalifikować się do udziału w badaniu)	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dodatni wynik testu na zapalenie wątroby typu B lub C 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Potwierdzony dodatni test serologiczny na obecność wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) dla: <ul style="list-style-type: none"> – Antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B – Przeciwciała rdzeniowe wirusa zapalenia wątroby typu B (HbcAb) i DNA HBV wykryte powyżej dolnej granicy oznaczalności za pomocą testu odruchowego przeprowadzonego przez laboratorium centralne podczas skryningu ▪ Dodatni wynik testu na przeciwciała przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Potwierdzony dodatni test serologiczny na obecność wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) dla: <ul style="list-style-type: none"> – Antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B – Przeciwciała rdzeniowe wirusa zapalenia wątroby typu B (HbcAb) i DNA HBV wykryte powyżej dolnej granicy oznaczalności za pomocą testu odruchowego przeprowadzonego przez laboratorium centralne podczas skryningu ▪ Dodatni wynik testu na przeciwciała przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jakiegokolwiek poważne zakażenie wirusem opryszczki w dowolnym momencie przed randomizacją 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Każde ciężkie zakażenie wirusem opryszczki w dowolnym momencie przed randomizacją (wizyta w tygodniu 0), w tym między innymi opryszczka rozsiana (kiedykolwiek), opryszczkowe zapalenie mózgu (kiedykolwiek), nawracający półpasiec (definiowany jako 2 epizody w ciągu 2 lat) lub opryszczka oczna (kiedykolwiek) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Każde ciężkie zakażenie wirusem opryszczki w dowolnym momencie przed randomizacją (wizyta w tygodniu 0), w tym między innymi opryszczka rozsiana, opryszczkowe zapalenie mózgu lub opryszczka oczna
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Każde zakażenie półpaścem, które nie ustąpiło całkowicie w ciągu 12 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Każde zakażenie wirusem półpaśca, wirusem cytomegalii (CMV) lub wirusem Epsteina-Barra, które nie ustąpiło całkowicie w ciągu 12 tygodni przed podpisaniem ICF 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Półpasiec nawracający (zdefiniowany jako 2 epizody w ciągu 2 lat) w ciągu 5 lat przed randomizacją ▪ Każde zakażenie półpaścem, które nie ustąpiło całkowicie w ciągu 12 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu ▪ Zakażenie wirusem cytomegalii i/lub wirusem Epsteina-Barra, które nie zostało całkowicie wyleczone w ciągu 12 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu

Kryteria selekcji	MUSE	TULIP-1 i TULIP-2 [identyczne kryteria selekcji]	TULIP-LN1
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Choroba niebędąca TRU, która wymagała leczenia doustnymi lub pozajelitowymi kortykosteroidami w ciągu 24 tygodni przed randomizacją ▪ Jakiegokolwiek klinicznie istotne aktywne zakażenie (z wyjątkiem przewlekłych infekcji paznokci) lub jakiegokolwiek zakażenie wymagające hospitalizacji lub leczenia doustnymi lekami przeciwinfekcyjnymi w ciągu 60 dni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jakiegokolwiek choroba inna niż TRU, która wymagała leczenia doustnymi lub pozajelitowymi GKS przez łącznie ponad 2 tygodnie w ciągu ostatnich 24 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu ▪ Zakażenie oportunistyczne wymagające hospitalizacji lub doustnego leczenia przeciwbakteryjnego w ciągu 3 lat od randomizacji 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zakażenia oportunistyczne wymagające hospitalizacji lub pozajelitowego leczenia przeciwinfekcyjnego w ciągu 3 lat przed randomizacją (kandydoza pochwy, jamy ustnej i skóry nie była powodem wykluczenia)
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinicznie istotne przewlekłe zakażenie (np. zapalenie kości i szpiku, rozstrzenie oskrzeli) w ciągu 8 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu (przewlekłe zakażenie paznokci były dozwolone) 	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Choroba nowotworowa, z wyjątkiem wyleczonego raka płaskonabłonkowego lub podstawnokomórkowego lub raka szyjki macicy <i>in situ</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nowotwór, z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> – Rak płaskonabłonkowy lub podstawnokomórkowy skóry z udokumentowanym sukcesem terapii z intencją wyleczenia ≥ 3 miesiące przed 1 dniem badania – Rak szyjki macicy <i>in situ</i> leczony z widocznym sukcesem terapią z intencją wyleczenia ≥ 1 rok przed 1 dniem badania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Choroba nowotworowa, oprócz: <ul style="list-style-type: none"> – raka płaskonabłonkowego lub podstawnokomórkowego skóry leczonego z udokumentowanym sukcesem terapii z intencją wyleczenia ≥ 12 tygodni przed randomizacją (wizyta w tygodniu 0), – płaskonabłonkowej zmiany śródnowotworowej wysokiego stopnia (śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy III, rak <i>in situ</i>) leczonej z widocznym sukcesem terapią z intencją wyleczenia ≥ 1 roku przed randomizacją (wizyta w tygodniu 0)
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Każde zakażenie wymagające hospitalizacji lub leczenia doustnymi lekami przeciwinfekcyjnymi nieukończony co najmniej 4 tygodnie przed podpisaniem ICF 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinicznie istotne przewlekłe zakażenie (tj. zapalenie kości i szpiku, rozstrzenie oskrzeli np.), które nie zostało wyleczone w ciągu 8 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu (przewlekłe infekcje paznokci były dozwolone)

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Kryteria selekcji	MUSE	TULIP-1 i TULIP-2 [identyczne kryteria selekcji]	TULIP-LN1
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jakakolwiek infekcja wymagająca doustnych leków przeciwnieinfekcyjnych (w tym przeciwwirusowych) w ciągu 2 tygodni przed 1. Dniem badania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Każde zakażenie wymagające hospitalizacji lub leczenia dożylnymi lekami przeciwnieinfekcyjnymi nieukończone ≥ 8 tygodni przed randomizacją ▪ Każde zakażenie wymagające doustnych leków przeciwnieinfekcyjnych (w tym leków przeciwwirusowych) w ciągu 2 tygodni przed randomizacją, z wyjątkiem przewlekłego supresyjnego leczenia przeciwwirusowego wirusa opryszczki pospolitej przy braku aktywnych zmian w ciągu 2 tygodni przed randomizacją ▪ Jakakolwiek choroba inna niż TRU, która wymaga leczenia doustnymi lub pozajelitowymi GKS przez łącznie ponad 2 tygodnie w ciągu ostatnich 24 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu
Kryteria wykluczenia związane z leczeniem towarzyszącym	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stosowanie następujących leków towarzyszących: <ul style="list-style-type: none"> – nowa doustna terapia prednizonem w ciągu 2 tygodni przed 1 tygodniem badania; – nowe dawkowanie leków w ciągu 12 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu lub zmiana obecnego dawkowania w ciągu 8 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu lub otrzymanie dawki przekraczającej określony próg dla: azatiopryny, jakiegokolwiek leku antymalarycznego, mykofenolanu mofetylu/kwasu mykofenolowego lub metotreksatu – otrzymanie w określonym terminie przed podpisaniem zgody na udział w badaniu: etanercept, adalimumab, infliksymab, golimumab, rytuksymab lub belimumab – przyjmowanie więcej >1 przepisanego NLPZ w dawce przeciwwzapalnej w ciągu 2 tygodni 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Otrzymanie któregośkolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> – U osób stosujących prednizon (tylko): dodanie nowej doustnej terapii prednizonem (lub odpowiednik) w trakcie 8 tygodni przed 1 dniem badania lub jakakolwiek zmiana lub zakończenie aktualnie stosowanej dawki prednizonu w trakcie 2 tygodni przed randomizacją – U osób stosujących inne SoC oprócz prednizonu: dodanie nowej doustnej terapii prednizonem (lub odpowiednik) w trakcie 8 tygodni przed 1 dniem badania lub jakakolwiek zmiana lub zakończenie aktualnie stosowanej dawki prednizonu w trakcie 2 tygodni przed randomizacją – dodanie nowej dawki, zmiana lub zakończenie stosowania aktualnej dawki następujących leków: AZA, leki antymalaryczne (chlorochina, hydroksychlorochina, chinakryna), MMF, MTX p.o., s.c. lub i.m., mizorybina – AZA >200 mg/dziennie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci, którzy w momencie podpisania zgody na udział w badaniu przekroczyli limity leczenia immunosupresyjnego po biopsji kwalifikacyjnej. Pacjentom pozwolono na dowolną kombinację terapii z tymi środkami terapeutycznymi, jeśli żaden ze składników nie przekroczył następujących limitów: <ul style="list-style-type: none"> – Doustne GKS >0,5 mg/kg/dziennie przez >8 tygodni – Doustny lub dożylny (IV) metyloprednizolon >3,0 g (dawka skumulowana) – Cyklofosfamid (CTX) IV >2 impulsy dużej dawki ($\geq 0,5$ g/m²) lub >4 dawki małej dawki (500 mg co 2 tygodnie) – Średnio MMF >2,5 g/dziennie (lub >1800 mg/dziennie dojelitowo powlekanym mykofenolanem sodu) przez >8 tygodni – Takrolimus >4 mg/dziennie przez >8 tygodni ▪ Otrzymanie któregośkolwiek z poniższych:

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Kryteria selekcji	MUSE	TULIP-1 i TULIP-2 [identyczne kryteria selekcji]	TULIP-LN1
	<p>przed tygodniem 1 lub przyjmowanie przepisanego NLPZ w zmiennych dawkach w ciągu 2 tygodni przed tygodniem 1 lub przyjmowanie dostawowo, domięśniowe lub dożylnie GKS w ciągu 6 tygodni przed tygodniem 1</p> <ul style="list-style-type: none"> – jakkolwiek szczepionka żywa lub atenuowana w ciągu 4 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu – doustne leki przeciwinfekcyjne (w tym leki przeciwwirusowe) z powodu aktywnego zakażenia w ciągu 2 tygodni przed tygodniem 1, – szczepionka Bacillus Calmette-Guérin (BCG) w ciągu 1 roku przed podpisaniem zgody na udział w badaniu – transfuzja krwi w ciągu 4 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu 	<ul style="list-style-type: none"> – Mykofenolan mofetylu >2 g/dziennie lub kwas mykofenolowy >1,44 g/dziennie – p.o., s.c., IV MTX >25 mg/tydzień – mizorybina >150 mg/dziennie – jakkolwiek zmiana schematu podawania p.o., s.c. lub i.m. MTX w trakcie 8 tygodni przed ICF – stosowanie leku będącego w fazie badań w ciągu 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania przed ICF (w zależności co dłuższe) – wcześniejsze stosowanie anifrolumabu – stosowanie dostępnych na rynku leków biologicznych w czasie 5 okresów półtrwania przed ICF – terapia zubożająca komórki B (w tym między innymi okrelizumab, ofatumumab, obinutuzumab lub rytuksymab) ≤26 tygodni przed ICF (atacept <40 tygodni). Jeśli terapia zubażająca limfocyty B była stosowana > 26 tygodni wcześniej (atacept 40 tygodni), bezwzględna liczba limfocytów B (komórki CD19+) poniżej DGN lub mniejsza niż wartość wyjściowa przed zastosowaniem terapii zubażającej limfocyty B (w zależności od tego, która z tych wartości była niższa) była wykluczająca (ocena w czasie skryningu przez centralne laboratorium) – epratuzumab lub tabalumab ≤26 tygodni lub belimumab <12 tygodni przed ICF – alergia lub reakcja nadwrażliwości na jakikolwiek składnik badanego leku lub terapię ludzkimi gamma globulinami – regularne stosowanie >1 NLPZ w ciągu 2 tygodni przed 1 dniem badania lub otrzymanie zmieniających się dawek NLPZ w ciągu 2 tygodni przed 1 dniem badania 	<ul style="list-style-type: none"> – Jakkolwiek żywa lub atenuowaną szczepionka w ciągu 8 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu (akceptowalne podanie szczepionki inaktywowanej) lub oczekiwane podanie żywej szczepionki w trakcie leczenia i 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki badanego leku – Podanie szczepionki przeciw gruźlicy BCG w ciągu 1 roku przed podpisaniem zgody na udział w badaniu – Transfuzja krwi w ciągu 4 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu <ul style="list-style-type: none"> ▪ Poniższe leki muszą być zakończone przed datą randomizacji (z powodu potencjalnych interakcji z MMF): <ul style="list-style-type: none"> – Metotreksat (MTX), azatiopryna (AZA), leflunomid (LEF), takrolimus (TAC), cyklosporyna (CYC), mizorybina (MIZO), kolestyramina (CHOL) ▪ Ograniczenia terapii ukierunkowanej na komórki B: <ul style="list-style-type: none"> – epratuzumab, belimumab lub tabalumab ≤12 tygodni przed i atacept ≤40 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu – terapia zubożająca komórki B (w tym między innymi okrelizumab, ofatumumab, obinutuzumab lub rytuksymab) ≤26 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu. Jeśli terapia zubażająca limfocyty B była stosowana > 26 tygodni wcześniej, bezwzględna liczba limfocytów B (komórki CD19+) poniżej DGN lub mniejsza niż wartość wyjściowa przed zastosowaniem terapii zubażającej limfocyty B (w zależności od tego, która z tych wartości była niższa) była wykluczająca (ocena w czasie skryningu przez centralne laboratorium)

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Kryteria selekcji	MUSE	TULIP-1 i TULIP-2 [identyczne kryteria selekcji]	TULIP-LN1
		<ul style="list-style-type: none"> – dostawowe, domięśniowe lub IV GKS w ciągu 6 tygodni przed 1 dniem badania – jakakolwiek żywa lub atenuowaną szczepionka w ciągu 8 tygodni przed ICF (akceptowalne podanie szczepionki inaktywowanej) – podanie szczepionki przeciw gruźlicy BCG w ciągu 1 roku przed ICF – transfuzja krwi w ciągu 4 tygodni przed ICF 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nietolerancja MMF $\leq 1,0$ mg/dziennie
Ogólne kryteria wykluczenia		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Każdy stan, który w opinii badacza mógłby zaburzać ocenę badanego produktu lub interpretację oceny bezpieczeństwa pacjenta lub wyników badań ▪ Włączenie do innego badania klinicznego w ciągu 4 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w tym badaniu lub w ciągu 5 okresów półtrwania badanego leku stosowanego w tamtym badaniu (którekolwiek dłuższe) ▪ Wcześniejsze uczestnictwo w badaniu klinicznym dla anifrolumabu ▪ Duża operacja w ciągu 8 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu lub planowana poważna operacja w trakcie badania ▪ Spontaniczna lub indukowana aborcja, urodzenie martwego lub żywego dziecka lub ciąża ≤ 4 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu ▪ Kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę lub karmienie piersią w okresie od rozpoczęcia skryningu do końca 12-tygodniowego okresu oceny bezpieczeństwa po podaniu ostatniej dawki badanego leku i 6 tygodni po podaniu ostatniej dawki MMF (którekolwiek wystąpiło później) ▪ Aktualne uzależnienie od alkoholu, leków lub substancji chemicznych lub takie uzależnienie w ciągu 1 roku przed 1. Dniem badania (wizyta 0) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Każdy stan, który w opinii badacza mógłby zaburzać ocenę badanego produktu lub interpretację oceny bezpieczeństwa pacjenta lub wyników badań ▪ Włączenie do innego badania klinicznego w ciągu 4 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w tym badaniu lub w ciągu 5 okresów półtrwania badanego leku stosowanego w tamtym badaniu (którekolwiek dłuższe) ▪ Wcześniejsze uczestnictwo w badaniu klinicznym dla anifrolumabu ▪ Kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę lub karmienie piersią w okresie od rozpoczęcia skryningu do końca 12-tygodniowego okresu oceny bezpieczeństwa po podaniu ostatniej dawki badanego leku i 6 tygodni po podaniu ostatniej dawki MMF (którekolwiek wystąpiło później) ▪ Aktualne uzależnienie od alkoholu, leków lub substancji chemicznych lub takie uzależnienie w ciągu 1 roku przed 1. Dniem badania (wizyta 0) ▪ Duża operacja w ciągu 8 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu lub planowana poważna operacja w trakcie badania ▪ Spontaniczna lub indukowana aborcja, urodzenie martwego lub żywego dziecka lub ciąża ≤ 4 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Kryteria selekcji	MUSE	TULIP-1 i TULIP-2 [identyczne kryteria selekcji]	TULIP-LN1
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Myśli samobójcze (ciężkość 4 lub 5) w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub jakiegokolwiek zachowania samobójcze w ciągu ostatnich 12 miesięcy na podstawie oceny za pomocą skali oceny nasilenia samobójstwa Columbia (C-SSRS) podczas skryningu lub na początku badania (w wywiadzie lub udokumentowane) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Otrzymanie leku będącego w fazie badań (mało-cząsteczkowego lub biologicznego) lub komercyjnie dostępnego leku biologicznego w ciągu 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania przed podpisaniem zgody na udział w badaniu (w zależności który był dłuższy) ▪ Znana alergia lub reakcje nadwrażliwości na którykolwiek składnik badanego produktu lub reakcja anafilaktyczna na jakąkolwiek terapię ludzką gamma globuliną ▪ Myśli samobójcze (ciężkość 4 lub 5) w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub jakiegokolwiek zachowania samobójcze w ciągu ostatnich 12 miesięcy na podstawie oceny za pomocą skali oceny nasilenia samobójstwa Columbia (C-SSRS) podczas skryningu lub na początku badania (w wywiadzie lub udokumentowane)
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ AST >2,0 xGGN ▪ ALT >2,0 xGGN ▪ Całkowita bilirubina > GGN (chyba, że z powodu zespołu Gilberta na podstawie oceny badacza) ▪ Kreatynina w surowicy >2,0 mg/dl (lub >181 μmol/l) ▪ Stosunek białka w moczu/kreatyniny >2,0 mg/mg (lub >226,30 mg/mmol) ▪ Neutrofile <1x10³/μl (lub <1,0 x10⁹/l) ▪ PLT <25x10³/μl (lub <25 x10⁹/l) ▪ Hemoglobina <8 g/dl (lub <80 g/l) lub <7 g/dl (lub <70 g/l) jeśli związane z TRU, np. w aktywnej niedokrwistości hemolitycznej ▪ Hemoglobina glikowana >8% (lub >0,08) w trakcie skryningu (dotyczy pacjentów z cukrzycą) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AST >2,5 xGGN ▪ ALT >2,5 xGGN ▪ Całkowita bilirubina > GGN (chyba, że z powodu zespołu Gilberta na podstawie oceny badacza) ▪ Hemoglobina glikowana >8% (lub >0,08) w trakcie skryningu (tylko pacjenci z cukrzycą) ▪ Neutrofile <1x10³/μl (lub <1,0 G/l) ▪ PLT <25x10³/μl (lub <25 G/l) ▪ Hemoglobina <8 g/dl (lub <80 g/l) ▪ Nieprawidłowe wyniki EKG, które w opinii badacza mogą zagrażać bezpieczeństwu pacjenta w trakcie badania

ICF – pisemna zgoda na udział w badaniu (z ang. *informed consent filled*); p.o. GKS – doustne glikokortykosteroidy; R – randomizacja; p.o. – doustnie; i.m. – domięśniowo; s.c. – podskórnie; IV – dożylnie; SoC TRU – standardowa terapia leczenia TRU; TB – gruźlica (łac. *Tuberculosis, tubercule bacillus*); AZA – azatiopryna; MTX – metotreksat; MMF – mykofenolan mofetylu; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne;

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniach RCT włączonych do oceny produktu leczniczego Saphnelo (anifrolumab) oceniano dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym (TRU) o postaci umiarkowanej do ciężkiej, z wyjątkiem badania *TULIP-LN1*, w którym uczestniczyli chorzy z aktywnym, proliferacyjnym toczniowym zapaleniem nerek (LN, z ang. *lupus nephritis*).

Włączone badania obejmowały 364 i 365 pacjentów w *TULIP-1* i *TULIP-2*, 203 w *MUSE* i 94 w *TULIP-LN1*. Średnia wieku ocenianych pacjentów wynosiła około 40 lat; w badaniu *TULIP-LN1* podano medianę wieku włączonych chorych wynoszącą 34 i 32 lata w grupie ANI i PBO. Przeważającą większość ocenianej populacji stanowiły kobiety – ponad 90% w badaniach *MUSE*, *TULIP-1* i *TULIP-2*, oraz około 80% w badaniu *TULIP-LN1*. Badania były prowadzone na całym świecie, w związku z czym występuje różnorodność w odsetku pacjentów rasy białej. Najwięcej takich pacjentów było w badaniach *TULIP-1* (około 70%) i *TULIP-2* (około 60%), natomiast w badaniach *MUSE* i *TULIP-LN1* pacjenci rasy białej stanowili niecałe 40%.

Czas od początkowej diagnozy TRU do randomizacji w badaniach był zróżnicowany, w zależności od pacjenta zakres wynosił od kilku miesięcy do kilku lat. Średni czas od początkowej diagnozy w badaniu *MUSE* wyniósł ponad 90,6-95,9 miesięcy (około 7-8 lat). W pozostałych badaniach podano mediany: w badaniu *TULIP-1* 88,0 vs 79,5 miesięcy (> 7 lat) odpowiednio w grupach ANI vs PBO, w badaniu *TULIP-2* odpowiednio 94,5 vs 78,0 miesięcy (7-8 lat). Najkrótszy czas od postawienia diagnozy był w badaniu *TULIP-LN1*, ale tam było to rozpoznanie LN, 3,4 vs 37,0 miesięcy (poniżej 1 roku do około półtora roku), odpowiednio dla ANI vs PBO. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniach nie było wymogu, aby długiego okresy od postawienia diagnozy (w *TULIP-1* i *TULIP-2* ≥ 24 tygodnie), a włączenie pacjenta odbywało się głównie na podstawie oceny nasilenia choroby.

Wyjściowa charakterystyka choroby

We wszystkich badaniach uczestniczyli pacjenci ze średnim ogólnym wynikiem wskaźnika SLEDAI-2K około 10-11 punktów, co wskazuje na umiarkowaną do ciężkiej postać choroby (postać umiarkowana 6-12 punktów, ciężka > 12), w tym w badaniach *TULIP-1* i *TULIP-2* wynik ≥ 10 uzyskało około 70% pacjentów, a w *TULIP-LN1* ponad 50%. W badaniu *TULIP-LN1* podano średnią wartość wskaźnika SLEDAI-2K „non-renal” wynoszącą 5,2 w grupie ANI i 4,7 w grupie PBO.

Ocena nasilenia choroby wg wskaźnika BILAG-2004 była przedstawiono tylko w badaniach *TULIP-1* i *TULIP-2*, w badaniach tych ciężką postać TRU wg BILAG-2004 (wynik ≥ 1 BILAG A) miała około połowa włączonych pacjentów, a druga połowa postać umiarkowaną (wynik ≥ 2 BILAG B). W badaniu *MUSE* podano średnią ogólnego wyniku wskaźnika BILAG-2004 wynoszącą prawie 20 punktów (wyników złożony może być przekształcony na skalę aktywności choroby, gdzie łączna suma wszystkich punktów daje wynik 72).

W badaniach *MUSE*, *TULIP-1* i *TULIP-2* średni ogólny wynik oceny PGA wynosił 1,68-1,9 punktu (w 0-3 punktowej skali, gdzie 0 oznacza całkowity brak aktywności choroby), co wskazuje na umiarkowaną aktywność choroby.

Średni ogólny wynik wskaźnika CLASI wynosił w badaniach *MUSE*, *TULIP-1* i *TULIP-2* od 6,7 do 8,5 punktu (całkowity wynik przyjmuje wartości od 0 do 70, wyższe wyniki wskazują na cięższą chorobę skóry), co wskazuje na łagodną chorobę skóry.

W badaniach *TULIP-1* i *TULIP-2* podano informacje o średnim wyniku SDI, który wyniósł 0,5-0,7 punktu, co świadczy o braku ciężkiego uszkodzenia narządów.

Status wysokiej ekspresji genów sygnatury genowej interferonu I stwierdzono u przeważającej większości włączonych pacjentów, od $> 75\%$ w badaniu *MUSE*, poprzez ponad 80% w badaniach *TULIP-1* i *TULIP-2*, do ponad 90% w *TULIP-LN1*. Podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko dsDNA obecne było u ponad 40% pacjentów uczestniczących w badaniach *TULIP-1* i *TULIP-2*, oraz około 80% pacjentów w badaniu *TULIP-LN1*. Natomiast w badaniu *MUSE* w zależności od wykonanej metody pomiarów (test multiplexowy, test Farra) podwyższone miano przeciwciał podwyższone było u ponad 20% pacjentów lub u około 80% , co łącznie daje podwyższone miano przeciwciał przeciwko dsDNA u prawie wszystkich pacjentów. Tylko w badaniu *TULIP-LN1* podano informację, że dodatnie miano ANA (miano $\geq 1:40$) stwierdzono u prawie wszystkich włączonych pacjentów (oprócz jednego).

W badaniu *TULIP-LN1* oceniano pacjentów z aktywnym, proliferacyjnym toczniowym zapaleniem nerek (LN) klasy III/IV. Oprócz ogólnej charakterystyki ocenianej populacji, która była dość spójna z populacją pozostałych badań, przedstawiono również charakterystyki wyjściowe populacji związane z czynnością nerek. Większość włączonych pacjentów miała nefropatię toczniową klasy IV (zmiany rozlane/rozproszone) (prawie 60%), a po około 15% pacjentów klasy III (zmiany ogniskowe) lub III/IV lub IV/V. Średnia wartość UPCR (stosunek białka do kreatyniny w moczu) wyniosła powyżej 3 mg/mg, a prawie połowa ($42,2\%$ i $46,9\%$, odpowiednio w grupie ANA i PBO) miało UPCR $> 3,0$ mg/mg. Natomiast średnia wartość

eGFR wynosiła w tych grupach odpowiednio 100,2 i 87,3 ml/min/1,73m² i prawie 80% pacjentów miało eGFR \geq 60 ml/min/1,73m² (dolna granica normy).

Towarzyszące i wcześniejsze leczenie TRU

Do badań włączano chorych na TRU leczonych wcześniej przynajmniej jednym lekiem stosowanym w tej jednostce chorobowej. Przeważająca większość stosowała w momencie włączenia doustne glikokortykosteroidy: powyżej 80% w badaniach *MUSE*, *TULIP-1* i *TULIP-2*, powyżej 95% w badaniu *TULIP-LN1*. Średnia początkowa dawka GKS wynosiła ponad 10 mg/dobę prednizonu lub odpowiednika (10,62-12,8 mg/dobę, a w badaniu *TULIP-LN1* 21,9 mg/dobę). Leki antymalaryczne stosowało około 70% pacjentów. Immunosupresanty ogółem otrzymywało około 50% pacjentów w badaniach *TULIP-1* i *TULIP-2*. W badaniach *MUSE*, *TULIP-1* i *TULIP-2*, chorzy najczęściej stosowali azatioprynę i metotreksat, po około 20% pacjentów, natomiast MMF stosowało nieco ponad 10% pacjentów. W badaniu *TULIP-LN1* 80% pacjentów z grupy ANI i 67% z grupy PBO stosowało wyjściowo MMF. Natomiast w badaniach *TULIP-1* i *TULIP-2* doustne GKS + leki antymalaryczne i/lub immunosupresanty otrzymało około 70% pacjentów, a leki antymalaryczne + doustne GKS i/lub immunosupresanty około 60% pacjentów. Poniżej 15% pacjentów w tych badaniach otrzymało tylko doustne GKS, a tylko leczenie antymalaryczne około 10% pacjentów. Dwa lub więcej różnych immunosupresantów otrzymali pojedynczy pacjenci, w badaniach *TULIP-1* i *TULIP-2*. Informację o stosowaniu NLPZ w momencie włączenia podano w badaniach *TULIP-1* i *TULIP-2*, w których odsetek pacjentów je stosujących wyniósł około 20%, oraz *TULIP-LN1*, gdzie odsetek ten wyniósł powyżej 60%. Ogółem można stwierdzić, że w momencie włączenia pacjenci stosowali więcej niż jeden lek w terapii TRU.

Szczegółową charakterystykę kliniczną i demograficzną włączonej populacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób podlegających rekrutacji do badań *MUSE*, *TULIP-1*, *TULIP-2*, *TULIP-LN1*.

Badanie	<i>MUSE</i>		<i>TULIP-1</i>		<i>TULIP-2</i>		<i>TULIP-LN1</i>		
	ANI	PBO	ANI	PBO	ANI	PBO	ANI	PBO	
Liczba chorych	N = 99	N = 102	N = 180	N = 184	N = 180	N = 182	N = 45	N = 49	
Wiek	średnia (SD)	39,1 (11,9)	39,3 (12,9)	42,0 (12,0)	41,0 (12,3)	43,1 (12,0)	41,1 (11,5)	–	–
	mediana (zakres)	–	–	–	–	–	–	34,0 (18-65)	32,0 (18-58)
Liczba kobiet	n (%)	93 (93,9%)	93 (91,2%)	165 (92%)	171 (93%)	168 (93,3%)	170 (93,4%)	37 (82,2)	38 (77,6)
Masa ciała [kg]	średnia (SD)	69,5 (17,2)	68,1 (19,1)	–	–	–	–	62,7 (12,3)	65,6 (13,3)

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Badanie		MUSE		TULIP-1		TULIP-2		TULIP-LN1		
Grupa		ANI	PBO	ANI	PBO	ANI	PBO	ANI	PBO	
Liczba chorych		N = 99	N = 102	N = 180	N = 184	N = 180	N = 182	N = 45	N = 49	
Wzrost [cm]	średnia (SD)	161,6 (8,5)	161,2 (8,1)	–	–	–	–	–	–	
BMI [kg/m ²]	średnia (SD)	–	–	–	–	–	–	24,0 (3,77)	24,5 (3,93)	
	>28 kg/m ²	n (%)	–	–	–	–	–	7 (15,6%)	9 (18,4%)	
Rasa	biała	n (%)	35 (35,4%)	41 (40,2%)	125 (69%)	137 (74%)	110 (61,1%)	107 (58,8%)	17 (37,8%)	24 (49,0%)
	czarna/afroamerykańska	n (%)	19 (19,2%)	12 (11,8%)	29 (16%)	23 (13%)	17 (9,4%)	25 (13,7%)	2 (4,4%)	1 (2,0%)
	azjatycka	n (%)	3 (3,0%)	13 (12,7%)	11 (6%)	5 (3%)	30 (16,7%)	30 (16,5%)	11 (24,4%)	10 (20,4%)
	Rdzeni Amerykanie	n (%)	4 (4,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1%)	–	–	3 (6,7%)	0 (0,0%)
	Inna	n (%)	38 (38,4%)	36 (35,3%)	15 (8%)	18 (10%)	23 (12,8%)	20 (11,0%)	12 (26,7%)	14 (28,6%)
Pochodzenie etniczne	hiszpańskie/latynoskie	n (%)	46 (46,5%)	42 (41,2%)	32 (18%)	35 (19%)	54 (30,0%)	54 (29,7%)	22 (48,9%)	20 (40,8%)
	USA lub Kanada/Amerika Płn.	N (%)	–	–	75 (42%)	72 (39%)	64 (35,6%)	68 (37,4%)	11 (24,4%)	9 (18,4%)
Region geograficzny	Europa	n (%)	–	–	64 (36%)	76 (41%)	51 (28,3%)	46 (25,3%)	10 (22,2%)	15 (30,6%)
	Amerika Łacińska	n (%)	–	–	24 (13%)	25 (14%)	35 (19,4%)	32 (17,6%)	14 (31,1%)	16 (32,7%)
	Azja Pacyficzna	n (%)	–	–	11 (6%)	6 (3%)	27 (15,0%)	26 (14,3%)	10 (22,2%)	9 (18,4%)
	Inne	n (%)	–	–	6 (3%)	5 (3%)	3 (1,7%)	10 (5,5%)	–	–
Czas od początkowej diagnozy TRU do randomizacji [miesiące]	mediana (zakres)	–	–	88,0 (0-450)	79,5 (4-503)	94,5 (6-555)	78,0 (6-494)	3,4 (1,1-212,7)	37,0 (0,7-328,3)	
	średnia (SD)	95,9 (76,8)	90,6 (86,3)	–	–	–	–	–	–	
Początkowa charakterystyka choroby										
SLEDAI-2K	wynik ogólny	średnia (SD)	10,7 (3,7)	11,1 (4,4)	11,3 (4,0)	11,5 (3,5)	11,4 (3,6)	11,5 (3,9)	10,4 (4,63)	11,3 (4,38)
	wynik ≥10	n (%)	–	–	125 (69%)	135 (73%)	129 (71,7%)	131 (72,0%)	23 (51,1%)	29 (59,2%)
	<i>non-renal</i>	średnia (SD)	–	–	–	–	–	–	5,2 (3,44)	4,7 (2,30)
BILAG-2004	≥1A	n (%)	–	–	93 (52%)	84 (46%)	81 (45,0%)	95 (52,2%)	–	–
	brak A i ≥2B	n (%)	–	–	79 (44%)	84 (46%)	91 (50,6%)	78 (42,9%)	–	–
	wynik ogólny	średnia (SD)	19,6 (5,8)	19,8 (5,8)	–	–	–	–	–	–
PGA	wynik ogólny	średnia (SD)	1,86 (0,39)	1,77 (0,44)	1,9 (0,4)	1,8 (0,4)	1,68 (0,41)	1,76 (0,40)	–	–
CLASI	wynik ogólny	średnia (SD)	7,5 (6,3)	6,7 (5,1)	8,5 (7,3)	8,1 (6,7)	8,3 (7,9)	7,6 (7,8)	–	–

Badanie		MUSE		TULIP-1		TULIP-2		TULIP-LN1		
Grupa		ANI	PBO	ANI	PBO	ANI	PBO	ANI	PBO	
Liczba chorych		N = 99	N = 102	N = 180	N = 184	N = 180	N = 182	N = 45	N = 49	
SDI	wynik ogólny	średnia (SD)	–	–	0,7 (1,2)	0,6 (1,0)	0,5 (0,9)	0,5 (0,8)	–	–
Liczba obrzękniętych stawów [SJC]		średnia (SD)	8,6 (6,0)	8,3 (6,4)	7,4 (5,8)	7,0 (4,8)	6,2 (5,7)	7,4 (6,6)	–	–
Liczba tkliwych stawów [TJC]		średnia (SD)	12,2 (7,1)	10,5 (7,4)	11,7 (7,5)	10,6 (7,2)	9,0 (7,1)	11,0 (7,9)	–	–
status IFNGS I	wysoki	n (%)	75 (75,8%)	76 (74,5%)	148 (82%)	151 (82%)	150 (83,3%)	151 (83,0%)	44 (97,8%)	46 (93,9%)
Podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko dsDNA		n (%)	–	–	81 (45%)	82 (45%)	86 (47,8%)	73 (40,1%)	37 (82,2%)	39 (79,6%)
	Test multiplexowy	n (%)	24 (24,2%)	27 (26,5%)	–	–	–	–	–	–
	Test Farra	n (%)	56 (72,7%)	66 (80,5%)	–	–	–	–	–	–
ANA dodatnie	[miano ≥1:40]	n (%)	–	–	–	–	–	–	44 (97,8%)	49 (100%)
Nieprawidłowy (niski) poziom dopełniacza	C3	n (%)	28 (28,3%)	43 (42,2%)	58 (32%)	65 (35%)	72 (40,0%)	72 (39,6%)	30 (66,7%)	42 (85,7%)
	C4	n (%)	21 (21,2%)	25 (24,5%)	35 (19%)	39 (21%)	49 (27,2%)	46 (25,3%)	10 (22,2%)	20 (40,8%)
	CH50	n (%)	–	–	20 (11%)	15 (8%)	15 (8,3%)	16 (8,8%)	–	–
	III	n (%)	–	–	–	–	–	–	7 (15,6%)	6 (12,2%)
	III+IV	n (%)	–	–	–	–	–	–	7 (15,6%)	5 (10,2%)
	IV	n (%)	–	–	–	–	–	–	26 (57,8%)	30 (61,2%)
	IV+V	n (%)	–	–	–	–	–	–	5 (11,1%)	8 (16,3%)
24h UPCR [mg/mg]		średnia (SD)	–	–	–	–	–	–	3,36 (2,50)	3,71 (3,20)
	>3,0	n (%)	–	–	–	–	–	–	19 (42,2%)	23 (46,9%)
eGFR [ml/min/1,73m ²]		średnia (SD)	–	–	–	–	–	–	100,2 (46,77)	87,3 (35,43)
	≥60	n (%)	–	–	–	–	–	–	35 (77,8%)	39 (79,6%)
	Doustne GKS (prednizon lub ekwiwalent)	n (%)	79 (79,8%)	88 (86,3%)	150 (83%)	153 (83%)	141 (78,3%)	151 (83,0%)	43 (95,6%)	48 (98,0%)
	dawka [mg/doba]	średnia (SD)	11,3 (6,4)	12,8 (8,1)	12,8 (12,0)	11,9 (7,7)	10,62 (6,384)	10,73 (7,633)	21,9 (10,4)	21,9 (11,20)
Początkowe leczenie TRU	≥10 mg/doba	n (%)	–	–	103 (57%)	102 (55%)	87 (48,3%)	83 (45,6%)	–	–
	≥20 mg/doba	–	–	–	–	–	–	–	31 (68,9%)	33 (67,3%)
	Tylko doustne GKS	n (%)	–	–	łącznie TULIP-1 i TULIP-2 [^] ANI: 56 (15,6%) PBO: 38 (10,4%)				–	–
	Antymalariacyjne	n (%)	76 (76,8%)	75 (73,5%)	124 (69%)	134 (73%)	119 (66,1%)	133 (73,1%)	31 (68,9%)	35 (71,4%)

Badanie		MUSE		TULIP-1		TULIP-2		TULIP-LN1	
Grupa		ANI	PBO	ANI	PBO	ANI	PBO	ANI	PBO
Liczba chorych		N = 99	N = 102	N = 180	N = 184	N = 180	N = 182	N = 45	N = 49
Tylko antymalaryczne	n (%)			łącznie TULIP-1 i TULIP-2 [^] ANI: 32 (8,9%) PBO: 38 (10,4%)				–	–
GKS + antymalaryczne		59 (59,6%)	63 (61,8%)	–	–	–	–	–	–
doustne GKS + antymalaryczne/immunosupresanty		–	–	łącznie TULIP-1 i TULIP-2 [^] ANI: 235 (65,3%) PBO: 266 (72,7%)				–	–
antymalaryczne + doustne GKS/immunosupresanty		–	–	łącznie TULIP-1 i TULIP-2 [^] ANI: 211 (58,6%) PBO: 229 (62,6%)				–	–
Immunosupresanty [†]	n (%)	–	–	85 (47,2%) ‡	91 (49,5%) ‡	88 (48,9%)	86 (47,3%)	–	–
≥2 różne immunosupresanty	n (%)	–	–	łącznie TULIP-1 i TULIP-2 [^] ANI: 3 (0,8%) PBO: 5 (1,4%)				–	–
AZA	n (%)	23 (23,2%)	19 (18,6%)	32 (18%)	34 (18%)	30 (16,7%)	27 (14,8%)	–	–
MTX	n (%)	19 (19,2%)	16 (15,7%)	22 (12%)	38 (21%)	34 (18,9%)	35 (19,2%)	–	–
MMF	n (%)	11 (11,1%)	11 (10,8%)	31 (17%)	22 (12%)	23 (12,8%)	23 (12,6%)	36 (80,0%)	33 (67,3%)
dawka [mg/doba]	średnia (SD)	–	–	–	–	–	–	1,82 (0,551)	1,77 (0,469)
MIZO	n (%)	–	–	0 (0%)	0 (0%)	4 (2,2%)	3 (1,6%)	–	–
NLPZ	n (%)	–	–	31 (17%)	35 (19%)	41 (22,8%)	45 (24,7%)	27 (60,0%)	33 (67,3%)

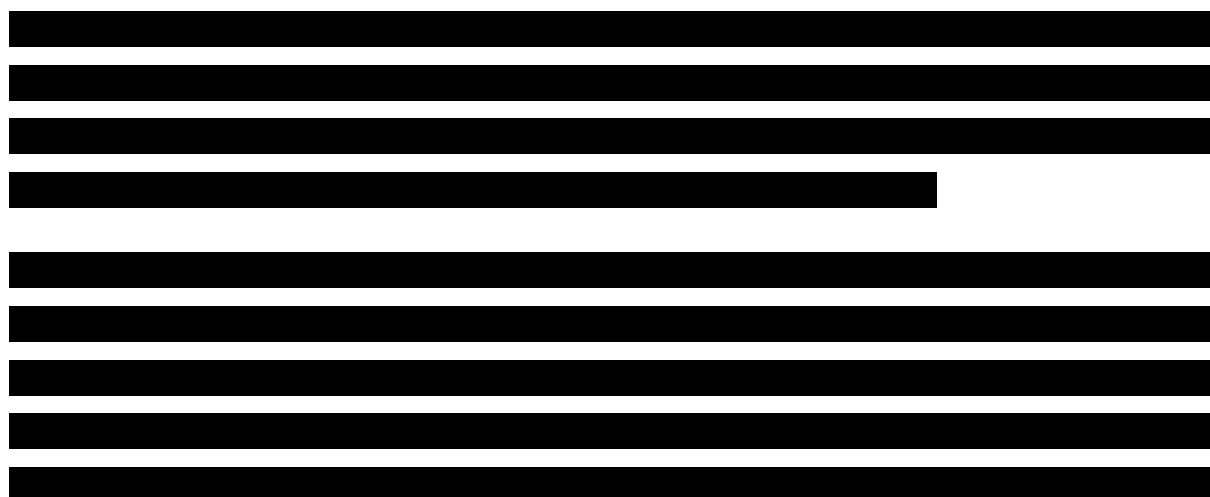
[†] immunosupresanty takie jak: azatiopryna, metotreksat, mykofenolan mofetylu, mizorybina;

[‡] dane z publikacji *Furie 2021*;

[^] dane z doniesienia konferencyjnego *Manzi 2021*;

AZA – azatiopryna; MTX – metotreksat; MMF – mykofenolan mofetylu; MIZO – mizorybina; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne.

5.2.3 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna



Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

[Redacted text block consisting of multiple paragraphs of blacked-out content]

Saphnelo™ (anifrolumab) | w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia



Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia



Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Ocenianą interwencję we wszystkich badaniach stanowił dożylny **anifrolumab** w dawce 300 mg podawany co 4 tygodnie przez 48 tygodni [ANI IV 300 mg q4w]. Komparatorem dla ocenianego leku było **placebo** podawane w taki sam sposób [PBO IV q4w]. Anifrolumab i placebo (ze względu na różny wygląd) umieszczone były w nieprzezroczystych, identycznych opakowaniach, umożliwiającym utrzymanie zaślepienia.

Pacjenci włączeni do badań **MUSE, TULIP-1 i TULIP-2** musieli być leczeni w stabilnych dawkach co najmniej jednym z leków (**SoC**): doustne glikokortykosteroidy (prednizon lub równoważnik), leki antymalaryczne, azatiopryna, mykofenolan mofetylu/kwas mykofenolowy, metotreksat lub mizorybina (**TULIP-1 i TULIP-2**). W badaniach **TULIP 1 i 2** co najmniej dwie klasy leków stosowało 49% chorych, a OCS wraz z lekami przeciwmalarycznymi i immunosupresyjnymi 26%.

W badaniu **MUSE zalecano**, w zależności od decyzji badacza, **redukcję dawki doustnych glikokortykosteroidów** w okresie po randomizacji z wyjątkiem okresu 8 tygodni w momencie wizyt kontrolnych w tygodniu 24 i 52.

W badaniach **TULIP 1 i 2** wymagano próby redukcji doustnych glikokortykosteroidów w przypadku pacjentów stosujących dawkę wyjściowo ≥ 10 mg/dzień prednizonu lub równoważnika do dawki $\leq 7,5$ mg/dzień pomiędzy tygodniami 8 i 40. Zmniejszenie dawki było także dozwolone u innych pozostałych pacjentów.

W badaniu **TULIP-LN1** dotyczącym pacjentów z aktywnym toczniem nerkowym wymagano leczenia w stabilnych dawkach (**SoC**) doustnymi kortykosteroidami oraz mykofenolanem mofetylu. Wszyscy chorzy otrzymali puls dożylnego metyloprednizonu (500 mg) w okresie 10 dni od randomizacji, następnie **obowiązkowo redukowano** dawkę doustnych glikokortykosteroidów do ≤ 10 mg/dzień w tygodniu 12 and $\leq 7,5$ mg/dzień w tygodniu 24 (prednizonu lub równoważnika). MMF był redukowany do dawki 2g/dzień w tygodniu 8. W tygodniach 40-52 wymagano stałych dawek OCS i MMF.

W szczególnych sytuacjach, jak na przykład wystąpienia zwiększonej aktywności TRU w trakcie badań dozwolone było krótkoterminowe podanie GKS w wysokiej dawce (w tygodniach 1-12; w **MUSE** tygodniach 1-10), a następnie jej zmniejszenie do wartości początkowej lub mniejszej (przed zakończeniem 12 tygodnia; a w **MUSE** 10. tygodnia) (*burst and taper*). Pacjenci ze zwiększoną aktywnością TRU mogli otrzymać dawkę doustnych GKS między 1 a 10 tygodniem (zwiększenie prednizonu do ≤ 40 mg/dobę lub jego odpowiednika), dawka ta musiała zostać zmniejszona do dawki z 1 tygodnia w ciągu 2 tygodni od

rozpoczęcia podawania). Alternatywnie dozwolone było podanie pojedynczej dawki domięśniowego metyloprednizonu [MTP] (≤ 80 mg lub odpowiednik). W badaniach *TULIP-1*, *TULIP-2* i *TULIP-LN1* dozwolone również były 2 wstrzyknięcia GKS do stawu, pochewki ścięgna lub kaletki (całkowita dawka ≤ 80 mg MTP lub odpowiednik), zamiast doustnych GKS. Przekroczenie liczby oraz dawki dozwolonych w protokole pulsów metyloprednizonu (doustnie lub dożylnie) skutkowało zakończeniem leczenia.

W badaniu *TULIP-LN1* dopuszczalne również były modyfikacje dawki MMF ze względu na niewystarczającą odpowiedź (zdefiniowaną przez wartości UPCR), toksyczność lub nietolerancję leczenia były dozwolone w razie potrzeby w określonym protokołem zakresie dawki i okresie badania; każdorazowe przerwanie MMF i zastąpienie go innym lekiem immunosupresyjnym skutkowało zakończeniem leczenia interwencją badaną. W badaniu *TULIP-LN1* zaznaczono, że w przypadku pogorszenia LN lub TRU, pacjenci mogli otrzymać leczenie doraźne (leczenie ratunkowe) w dowolnym momencie badania (np. cyklofosfamid, GKS w dużych dawkach dożylnie i/lub doustnie, czy rytuksymab), jednak skutkowało to zakończeniem leczenia.

Wśród leków dozwolonych były, oprócz opisanych powyżej, również NLPZ (na receptę oraz OTC), w tym paracetamol i aspiryna, oraz terapia miejscowa, które musiały być stosowane w stabilnym schemacie w momencie włączenia do badania i przez cały okres jego trwania. W badaniu *TULIP-LN1* ponadto dozwolone były również leki hipotensyjne i statyny.

Stosowanie szeregu leków było zabronione i ich użycie skutkowało zakończeniem leczenia. Do leków zabronionych należał cyklofosfamid, interferony, biologiczne immunomodulatory, immunoglobuliny, dożylne glikokortykosteroidy w dawce powyżej 1 mg metyloprednizonu (lub odpowiednika), plazmafereza, szczepionki żywe oraz atenuowane, szczepionka BCG, a także leki będące w fazie badań.

Brak odpowiedzi na leczenie stwierdzano w badaniach *TULIP-1* i *TULIP-2* w przypadku (z możliwością kontynuacji badania):

- Podania > 1 GKS w wysokiej dawce z późniejszą jej redukcją w tygodniach 1-12 (*burst and taper*),
- Zwiększenia dawki prednizonu (lub odpowiednika) w tygodniach 12-40 z powodów innych niż TRU (np. astma, zaostrzenie POChP) > 20 mg/dobę, ale ≤ 40 mg/dobę w okresie > 14 dni,
- W przypadku konieczności zwiększenia dawki GKS powyżej wartości początkowej w tygodniach 8-40, jeśli po rozpoczęciu zmniejszania dawki GKS wystąpił wzrost aktywności choroby,
- Poważnego naruszenia kryteriów dotyczących leczenia dodatkowego.

Szczegółowy opis interwencji stosowanej w badaniach oraz kryteriów dotyczących dodatkowego leczenia zawiera poniższa tabela.

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Tabela 15. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji w badaniach MUSE, TULIP-1, TULIP-2, TULIP-LN1.

Badanie	MUSE	TULIP-1	TULIP-2	TULIP-LN1
Interwencja	Anifrolumab (ANI) IV w dawce 300 mg q4w przez 48 tygodni	Anifrolumab (ANI) IV w dawce 300 mg q4w przez 48 tygodni	Anifrolumab (ANI) IV w dawce 300 mg q4w przez 48 tygodni	Anifrolumab (ANI) IV w dawce 300 mg q4w przez 48 tygodni
Kontrola	Placebo (PBO) IV q4w przez 48 tygodni	Placebo (PBO) IV q4w przez 48 tygodni	Placebo (PBO) IV q4w przez 48 tygodni	Placebo (PBO) IV q4w przez 48 tygodni
Grupy nieuwzględnione w raporcie	Tak, ANI w większej dawce: 1000 mg q4w przez 48 tygodni	Tak, ANI w dawce: 150 mg IV q4w przez 48 tygodni	–	Tak, ANI w zintensyfikowanym dawkowaniu: 900 mg x3, potem 300 mg, łącznie przez 48 tygodni
Dodatkowe leczenie	Standardowa terapia (SoC): doustne glikokortykosteroidy (GKS) i mykofenolan mofetylu (MMF)	Standardowa terapia (SoC): doustne glikokortykosteroidy (GKS) i mykofenolan mofetylu (MMF)		Standardowa terapia (SoC): doustne glikokortykosteroidy (GKS) i mykofenolan mofetylu (MMF)
Dozwolone	<ul style="list-style-type: none"> Zalecano zmniejszenie dawki doustnych GKS (do decyzji badacza) Po randomizacji dopuszczono stopniowe zmniejszanie dawki, z wyjątkiem 8 tygodni od pierwszorzędowej (tydzień 24) i drugorzędowej (tydzień 52) oceny punktów końcowych. W przypadku zwiększonej aktywności TRU w trakcie badania dozwolone było krótkoterminowe podawanie GKS w wysokiej dawce: maksymalnie 2 podania doustnego GKS; pacjenci ze zwiększoną aktywnością TRU mogli otrzymać dawkę doustnych GKS między 1 a 10 tygodniem (zwiększenie prednizonu do ≤ 40 mg/dobę lub jego odpowiednika), dawka ta musiała zostać zmniejszona do dawki z 1 tygodnia w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia podawania); alternatywnie dozwolona była pojedyncza 	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku początkowej dawki GKS $\geq 10,0$ mg/dobę konieczne było podjęcie próby zmniejszenia dawki GKS do $\leq 7,5$ mg/dobę <p><u>Doustne [p.o.] GKS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Doustny prednizon (lub odpowiednik) w dawce ≤ 40 mg/dziennie dozwolony ≥ 2 tygodnie przed podpisaniem zgody na udział w badaniu, w stabilnej dawce ≥ 2 tygodnie przed randomizacją W przypadku gdy prednizon (lub odpowiednik) był jedynym stosowanym lekiem SoC (pacjent nie stosował żadnego z wymienionych w kryteriach selekcji leków), dawka prednizonu musiała wynosić $\geq 7,5$ mg/dobę, ale ≤ 40 mg/dobę przez ≥ 8 tygodni przed 1 dniem badania W przypadku zwiększonej aktywności TRU w trakcie badania dozwolone było krótkoterminowe podawanie GKS w wysokiej dawce między 1 a 12 tygodniem <p><u>Domięśniowe [IM] GKS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku zwiększonej aktywności TRU w trakcie badania dozwolona była 1 domięśniowa iniekcja GKS (metyloprednizonu ≤ 80 mg lub odpowiednik) zamiast doustnych GKS <p><u>Wstrzyknięcia GKS śródstawowe/do pochewki ścięgna /do kaletki:</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> Wszyscy pacjenci otrzymywali puls dożylnie podawanego metyloprednizonu (500 mg) w ciągu 10 dni od randomizacji. Obowiązkowa była redukcja doustnych GKS do docelowej dawki ≤ 10 mg/dobę do 12. Tygodnia i $\leq 7,5$ mg/dobę do 24. Tygodnia (prednizon lub jego odpowiednik). MMF zmniejszono do docelowej dawki 2 g/dobę do 8 tygodnia. Modyfikacje dawki MMF były dozwolone dla suboptymalnych odpowiedzi, toksyczności lub nietolerancji. W tygodniach 40.-52. Wymagane były stabilne dawki doustnych GKS i MMF. <p>Mykofenolan mofetylu (MMF)</p> <p>Modyfikacje dawki ze względu na niewystarczającą odpowiedź (zdefiniowaną przez wartości UPCR), toksyczność lub nietolerancję leczenia były dozwolone w razie potrzeby, w oparciu o następujące wytyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> W dowolnym momencie badania: Dozwolone było zmniejszenie MMF poniżej dawki minimalnej ($\leq 1,0$ g/dobę) przez ≤ 14 dni lub w przypadku AEs związanych z MMF 	

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Badanie	MUSE	TULIP-1	TULIP-2	TULIP-LN1
	<p>dawka domięśniowa metyloprednizonu (80 lub 160 mg lub odpowiednik). Podawanie GKS nie mogło wykraczać poza 10. Tydzień. Pacjenci mogli otrzymać dodatkową dawkę doustnych GKS z powodu zwiększonej aktywności TRU między 24. a 40. Tygodniem (wzrost do ≤ 20 mg/dobę prednizonu lub ekwiwalentu), które trzeba było zmniejszyć do dawki z 24. Tygodnia w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia; alternatywnie dozwolona była pojedyncza dawka domięśniowa metyloprednizonu (80 mg lub ekwiwalent). Podawanie GKS nie mogło wykraczać tydzień 40.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Takie wstrzyknięcia GKS były zminimalizowane – dozwolono maksymalnie 2 iniekcje (całkowita dawka ≤ 80 mg metyloprednizonu lub odpowiednika) zamiast doustnych GKS • Takie wstrzyknięcia GKS były dozwolone w przypadku zaburzeń niezwiązanych z TRU do tygodnia 40, jeśli objawy zaburzenia nie zaburzały oceny punktów końcowych związanych z TRU. Badacz skontaktował się z monitorem medycznym w celu uzyskania zgody na takie podanie • W dniu wizyty kontrolnej, podanie po wszystkich ocenach wykonanych w trakcie wizyty kontrolnej <p><u>Leki antymalaryczne i immunosupresyjne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wymagane stosowanie ≥ 1 leku jako terapii TRU w 1 dniu badania, w przypadku braku stosowania GKS • Dozwolone: azatiopryna, metotreksat, mykofenolan mofetylu/kwas mykofenolowy, mizorybina • Dawka stabilna od 1 dnia badania do ukończenia 52 tygodni, z możliwą redukcją w przypadku wystąpienia udokumentowanej toksyczności lub AEs takich jak zakażenia; po ustąpieniu toksyczności/AEs, przy wskazaniach klinicznych dawka mogła zostać zwiększona do pierwotnej wartości • W przypadku zwiększonej aktywności TRU i podawania wysokich dawek GKS, leki antymalaryczne i immunosupresyjne musiały pozostać niezmienione <p><u>NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne) na receptę:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dawka stabilna od skryningu do ukończenia 52 tygodni, z możliwą redukcją w przypadku wystąpienia toksyczności (ale nie z powodu skuteczności) • NLPZ na receptę nie mogą być podawane z innymi NLPZ (w tym NLPZ OTC), z wyjątkiem aspiryny w małych dawkach • W dniu wizyty kontrolnej, podanie po wszystkich ocenach wykonanych w trakcie wizyty kontrolnej <p><u>NLPZ OTC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W dniu wizyty kontrolnej, podanie po wszystkich ocenach wykonanych w trakcie wizyty kontrolnej • NLPZ OTC przeciwbólowo w dawce nieprzekraczającej dawek zatwierdzonych na etykiecie, dozwolone (po decyzji badacza) jednorazowo przez okres do 1 tygodnia • NLPZ OTC nie mogą być podawane z innymi NLPZ w jakiegokolwiek dawce, z wyjątkiem aspiryny w małych dawkach (≤ 325 mg/dobę) <p><u>Paracetamol lub odpowiednik:</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • W czasie 52-tyg. okresu z podwójnym zaślepieniem: Wcześniej zaplanowane dostosowanie dawki do docelowej dawki 2 g/dobę do tygodnia 8. Dopuszczalne modyfikacje dawki w tym okresie ze względu na niewystarczającą odpowiedź, toksyczność lub nietolerancję były następujące: <ul style="list-style-type: none"> – Niewystarczająca odpowiedź: Maksymalna dawka 3 g/dobę była dozwolona do 24. Tygodnia, ale musiała zostać zmniejszona do ≤ 2 g/dobę do 32. Tygodnia; dawka musiała być stabilna w tygodniach 40-52 – Lokalne standardy praktyki: Dozwolona była niższa dawka niż docelowa 2 g/dobę do minimum 1 g/dobę w tygodniach 8-52 <p>W dowolnym momencie trwania badania, jeśli przerwano podawanie MMF i rozpoczęto podawanie innego leku immunosupresyjnego, badany lek był wycofywany.</p> <p>Glikokortykosteroidy (GKS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maksymalna dopuszczalna dawka początkowa 0,5 mg/kg/dziennie prednizonu (lub odpowiednik), ale ≤ 40 mg/dobę. • W czasie randomizacji, przed podaniem leku, podawano puls metyloprednizonu 500 mg (chyba, że w okresie 10 dni przed randomizacją podano ≥ 500 mg prednizonu). <ul style="list-style-type: none"> – W przypadku zwiększonej aktywności nerkowej i pozanerkowej dozwolony 1 dodatkowy puls metyloprednizonu (≤ 500 mg, z możliwością podzielenia dawki na 2 kolejne dni) w tygodniach 0-8 – Wcześniej zaplanowane zmniejszenie dawki doustnego GKS do docelowej wartości równoważnej ≤ 10 mg/dobę prednizonu do 12. Tygodnia i $\leq 7,5$ mg/dobę do 24. Tygodnia – Tempo zmniejszania dawki zależne od badacza <p>Wytyczne do modyfikacji dawkowania doustnych GKS 52-tyg. okresu z podwójnym zaślepieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwiększenie i zmniejszenie sterydów (<i>burst and taper</i>): 	

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Badanie	MUSE	TULIP-1	TULIP-2	TULIP-LN1
		<ul style="list-style-type: none"> Zabronione podanie w ciągu przynajmniej 6-12 godzin (w zależności od czasu działania) przed wizytą kontrolną Paracetamol o normalnym uwalnianiu (nie o przedłużonym uwalnianiu) lub jego odpowiednik dozwolony w przypadku bólu Pacjentom z wcześniejszą reakcją związaną z wlewem, paracetamol lub jego odpowiednik można podać po zakończeniu wszystkich ocen w trakcie wizyty kontrolnej, a przed rozpoczęciem wlewu leku <p><u>Aspiryna w małych dawkach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Aspiryna w małej dawce (≤ 325 mg/dobę) dozwolona w przypadku choroby sercowo-naczyniowej <p><u>Terapia miejscowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dozwolone jednoczesne stosowanie miejscowej terapii skórnej TRU (np. GKS), dozwolone również miejscowe środki nawilżające Stosowana terapia miejscowa musiała pozostać niezmieniona (dawka i częstość) od momentu podpisania zgody na udział w badaniu W trakcie badania terapia miejscowa mogła zostać zmniejszona lub zakończona w związku z objawami klinicznymi wg decyzji badacza Nie zalecano rozpoczynania stosowania nowych produktów dermatologicznych przez cały okres badania; zalecano stosowanie kremów przeciwsłonecznych i unikania ekspozycji na światło słoneczne w trakcie badania <p>Krótkoterminowe podawanie GKS w wysokiej dawce (burst), zdefiniowane jako 1 z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> GKS w zwiększonej dawce do maksymalnej dobowej dawki 40 mg/dobę prednizonu (lub odpowiednika) przez ≤ 14 dni muszą być w podane całości i do końca 14 dnia zmniejszone do dawki mniejszej lub równej dawce 1. Dnia badania.; bez względu na moment rozpoczęcia, stosowanie wysoka dawka GKS musi być zredukowana przed końcem 12. Tygodnia Domięśniowy metyloprednizolon (≤ 80 mg) lub odpowiednik, w pojedynczym podaniu pomiędzy 1. Dniem a 12. Tygodniem Maksymalnie 2 wstrzyknięcia GKS śródstawowe/do pochewki ścięgna /do kaletki (całkowita dawka metyloprednizolonu (≤ 80 mg lub odpowiednika); w przypadku takie podania nie wolno podawać GKS doustnych w wysokich dawkach ani GKS domięśniowych w okresie od 1 dnia do 12 tygodnia <p>Pacjenci, którzy otrzymali więcej niż 1 wysoką dawkę GKS z późniejszą jej redukcją (<i>burst and taper</i>) w okresie od 1. Dnia do 12. Tygodnia, lub którzy naruszyli którekolwiek z powyższych kryteriów dotyczących leczenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> dawka doustnych GKS zwiększona do maksymalnej dawki dobowej odpowiadającej 40 mg/dobę prednizonu przez ≤ 14 dni dawka musi zostać zmniejszona do wartości mniejszej lub równej dawce początkowej do końca dnia 15 dozwolone maksymalnie 1 wstrzyknięcie GKS dostawowych, do pochewki ścięgna lub do torebki (całkowita dawka MTP ≤ 80 mg lub ekwiwalentu); tacy pacjenci nie mogli otrzymać doustnych GKS w wysokiej dawce (i odwrotnie) podanie wysokiej dawki GKS nie mogło przekroczyć 40 tygodnia <p>• Niewydolność nadnerczy: Jeśli było klinicznie uzasadnione, dozwolona była 1 z następujących dawek steroidu (oprócz podania doustnych GKS z następującym zmniejszeniem). Pacjenci, którzy otrzymali jeden z tych schematów w celu zapobiegania niewydolności nadnerczy w tygodniach 40- 50, zostali uznani za stosujących leki z ograniczonym dostępem i <u>w późniejszej ocenie uznani za niewykazujących odpowiedzi na leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Hydrokortyzon doustny lub dożylny ≤ 100 mg co 8 godzin pierwszego dnia, a następnie połowa tej dawki przez 2 dni przed powrotem do zwykłej dawki Pacjenci, którzy przyjmowali prednizon $\leq 7,5$ mg/dobę lub jego odpowiednik, mogli otrzymywać dodatkowo 7,5 mg/dobę do łącznej dawki 15 mg/dobę prednizonu doustnie lub jego odpowiednika przez ≤ 14 dni <p>• Puls MTP: w przypadku zwiększonej aktywności nerkowej i pozanerkowej dozwolony 1 dodatkowy puls MTP ≤ 500 mg (poza tym podawanym podczas randomizacji)</p> <p>• W przypadku <u>zwiększenia aktywności TRU podczas zmniejszania dawki doustnych GKS</u>, dawka mogła zostać zwiększona do dawki równej lub mniejszej od początkowej</p>	

dotatkowego, mogli kontynuować badanie, ale w późniejszej ocenie aktywności choroby byli uznani za niewykazujących odpowiedzi na leczenie, niezależnie od tego, czy podanie wysokiej dawki GKS było spowodowane zwiększoną aktywnością TRU czy z przyczyn innych niż TRU.

Zwiększenie dawki GKS w tygodniach 12-40 z powodów innych niż TRU (np. astma, zaostrzenie POChP):

- Dozwolone za zgodą monitora medycznego – GKS w dawce ≤ 20 mg/dobę prednizonu (lub odpowiednika) łącznie przez 14 dni, podane w całości, a następnie dawka zmniejszona do dawki z 1. Dnia badania lub mniejszej przed upływem 14 dni i 40. Tygodnia
- Pacjenci stosujący prednizon (lub odpowiednik) z powodów innych niż TRU w dawce >20 mg/dobę, ale ≤ 40 mg/dobę w okresie >14 dni mogli kontynuować udział w badaniu, ale w późniejszej ocenie aktywności choroby był uznawany za niewykazującego odpowiedzi na leczenie
- Pacjenci stosujący prednizon (lub odpowiednik) >40 mg/dobę lub dawkę większą niż początkowa przez okres >14 dni byli zgłaszani do monitora, który następnie wraz ze sponsorem decydował, czy można kontynuować podawanie badanego leku

Zwiększenie dawki doustnych GKS w chorobach współistniejących lub w celu zapobiegania niewydolności nadnerczy:

- Oprócz opisanych powyżej, pacjenci, którzy przyjmowali prednizon w dawce $\leq 7,5$ mg/dobę lub jego odpowiednik, mogli otrzymać dodatkowo do 7,5 mg/dobę do łącznej dawki 15 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika, łącznie do 14 dni lub pojedynczą dawkę dożylnego (IV) hydrokortyzonu (≤ 100 mg hydrokortyzonu, a następnie połowę tej dawki przez 2 dni przed powrotem do zwykłej dawki) w przypadku ciężkiej choroby, zabiegu chirurgicznego lub objawów niewydolności nadnerczy lub odstawienia GKS, jeśli jest to klinicznie uzasadnione w okresie od 1. Dnia do 40. Tygodnia

Określone protokołem zmniejszenie dawki GKS od tygodnia 8 do tygodnia 40:

U wszystkich pacjentów z początkową dawką GKS $\geq 10,0$ mg/dobę konieczne było podjęcie próby zmniejszenia dawki GKS do $\leq 7,5$ mg/dobę, chyba że spełniono ≥ 1 z poniższych kryteriów:

- Pogorszenie aktywności TRU wg SLEDAI-2K w porównaniu z wartością początkową w głównych układach narządów (nerki, ośrodkowy układ nerwowy, układ sercowo-płucny, zapalenie naczyń, gorączka, małopłytkowość lub niedokrwistość hemolityczna lub aktywność żołądkowo-jelitowa)

- Dawka doustnych GKS mogła zostać zmniejszona poniżej docelowej dawki 7,5 mg/dobę do 40 tygodnia (wg decyzji badacza); zabronione zmniejszanie dawki w tygodniach 40-52

Leczenie towarzyszące:

- Leki antymalaryczne

Dawka leków antymalarycznych miała pozostać stabilna przez cały czas trwania badania, z wyjątkiem sytuacji, gdy zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia było konieczne w celu opanowania działań niepożądanych związanych z antymalarycznymi. Pacjent mógł pozostać w badaniu, nawet jeśli leczenie antymalaryczne zostało przerwane

- Leki hipotensyjne i statyny

- Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) lub blokery receptora angiotensyny (ARB) dozwolone dostosowanie do 4. Tygodnia, celem optymalizacji ich działanie hipotensyjnego
- Celem optymalizacji ciśnienia tętniczego krwi zezwano na zmiany w innych klasach leków hipotensyjnych (blokery kanału wapniowego, β -blokery, α -blokery)
- statyny utrzymywane w stałych dawkach po 1. Dniu; zmniejszenie dawki dozwolone tylko w celu ustąpienia AE związanych ze statynami
- kolestyramina – zakończona przed dniem randomizacji

Leczenie ratunkowe:

W przypadku pogorszenia LN lub TRU, w dowolnym momencie badania (wg decyzji głównego badacza), pacjenci mogli otrzymać leczenie doraźne, np. cyklofosfamid, glikokortykoid w dużych dawkach (IV i/lub doustnie) oraz rytuksymab; powodowało to zakończenie stosowania badanego produktu

Badanie	MUSE	TULIP-1	TULIP-2	TULIP-LN1
		<ul style="list-style-type: none"> • Nowo zaatakowany układ narządów na podstawie wskaźnika SLEDAI-2K, z wyłączeniem nieprawidłowości serologicznych (przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA [dsDNA], hipokomplementemia) • Choroba skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, ≥ 10 wg wskaźnika aktywności <i>Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index</i> • Zapalenie stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, ≥ 8 zajętych stawów, tkliwych i/lub opuchniętych <p><u>Jeśli po rozpoczęciu zmniejszania dawki GKS wystąpił wzrost aktywności choroby, dawkę GKS można było zwiększyć do maksymalnej początkowej dawki GKS, w okresie od 8. Tygodnia do 40. Tygodnia, bez stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie w kolejnych ocenach aktywności choroby. Pacjenci, którzy wymagali zwiększenia dawki GKS powyżej wartości początkowej, mogli kontynuować badanie, ale w późniejszej ocenie aktywności choroby byli uznawani za niewykazujący odpowiedzi na leczenie</u></p>		
		<ul style="list-style-type: none"> • Cyklofosfamid • IFN (alfa 2a i 2b, beta 1a i 1b, pegylowany IFNs alfa 2a i 2b) • Leki będące w fazie badań • Biologiczne immunomodulatory (np. belimumab, abatacept, rytuksymab) • Żywe lub atenuowane szczepionki • Plazmafereza • Szczepionka BCG • Terapia immunoglobulinami (Ig) • GKS IV >1 mg MTP (lub odpowiednika) 		<ul style="list-style-type: none"> • Cyklofosfamid • Interferon (IFN) ($\alpha 2a$ i $\alpha 2b$, $\beta 1a$ i $\beta 1b$ oraz pegylowany IFN$\alpha 2a$ i IFN$\alpha 2b$) • Leki będące w fazie badań • Biologiczne immunomodulatory (w tym belimumab, abatacept i rytuksymab) • Tofacytynib • Szczepionki żywe lub atenuowane • Szczepionka BCG • Dowolna terapia immunoglobulinami • Przekroczenie liczby lub dawki dozwolonych w protokole impulsów metyloprednizolonu (doustnie lub dożylnie)
		<p>Stwierdzenie braku odpowiedzi na leczenie; do decyzji monitora czy można kontynuować leczenie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sulfasalazyna • Danazol • Dapson • AZA >200 mg/dobę lub DD $> D$ początkowa 		<p>Obejmowały niedopuszczalne przez protokół zmiany modyfikatorów odporności lub leków immunosupresyjnych podczas badania.</p> <p>W przypadku otrzymania jednego z poniższych leków, konieczne było powiadomienie monitora medycznego, który zdecydował, czy pacjent może kontynuować badanie z</p>

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Badanie	MUSE	TULIP-1	TULIP-2	TULIP-1	TULIP-LN1
		<ul style="list-style-type: none"> • MMF: mykofenolan mofetylu >2,0 g/dobę lub kwas mykofenolowy >1,44 g/dobę lub DD > D początkowa • MTX p.o., s.c., i.m. >25 mg/tydzień lub DD > D początkowa • Mizorybina >150 mg/dobę lub DD > D początkowa • Jakakolwiek zmiana schematu dawkowania MTX p.o., s.c., i.m. • GKS IV >40 mg/dobę ale ≤1 g/dobę MTP lub odpowiednika • GKS i.m. >80 mg/dobę MTP lub odpowiednika • Prekursory GKS s.c., i.m. • GKS p.o. >40 mg/dobę prednizonu lub odpowiednika • GKS p.o. DD > D początkowa >14 dni • Kortykosteroidy o długim biologicznym okresie półtrwania (np. deksametazon, betametazon) • Inne leki immunosupresyjne, w tym np. inhibitory kalcyneuryny (np. cyklosporyna, takrolimus [w tym miejscowo]) lub leflunomid (krople do oczu z cyklosporyną są dopuszczalne do stosowania w badaniu) 			<p>jednoczesnym stwierdzeniem u niego braku odpowiedzi na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Azatiopryna • Metotreksat • Leflunomid • Takrolimus • Mizorybina • Cyklosporyna • Cholestryamina • Zwiększenie dawki GKS (z wyjątkiem pulsów MTP) powyżej dopuszczalnych w protokole dawek lub czasu trwania • Kortykosteroidy o długim biologicznym okresie półtrwania (np. deksametazon, betametazon)

ANI – anifrolumab; AZA – azatiopryna; GKS – glikokortykosteroidy; IFN – interferon; MMF – mykofenolan mofetylu; MTP – metyloprednizonol; MTX – metotreksat; SoC – standardowa terapia; p.o. – doustnie; s.c. – podskórnice; i.m. – domięśniowo; IV – dożylnie; DD > D początkowa: dawka dobową większą niż dawka początkowa;

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

5.4 Skuteczność kliniczna

W rozdziałach poniżej przedstawiono wyniki oceny skuteczności klinicznej anifrolumabu w porównaniu z placebo, na podstawie danych z badań *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*, a także z badania *TULIP-LN1* (które, z uwagi na odmienne raportowane punkty końcowe, związane też z włączoną populacją i oceną zajęcia innych narządów tylko w niewielkim stopniu umożliwiało analizę łącznie z pozostałymi próbami). Gdy było to możliwe, wykonywano metaanalizy dostępnych danych lub prezentowano wyniki w połączonych populacjach analizowanych badań. Oceniane punkty końcowe wraz z ich definicjami zostały już wymienione w opisie metodyki odnalezionych badań (dodatkowo, definicje zostały powtórzone przy opisie poszczególnych punktów końcowych) – niemniej jednak, w tabeli poniżej zestawiono najważniejsze punkty końcowe oceniane w analizowanych badaniach (za *EPAR 2022*).

Tabela 16. Zestawienie najważniejszych punktów końcowych raportowanych w odnalezionych badaniach klinicznych.

Oceniany aspekt TRU	Punkt końcowy	<i>MUSE</i>	<i>TULIP-1</i>	<i>TULIP-2</i>	<i>TULIP-LN1</i>
Ogólna aktywność choroby	Odpowiedź BICLA po 52 tyg.	Dodatkowy punkt końcowy	Dodatkowy punkt końcowy	Główny punkt końcowy	Nie oceniano
	Odpowiedź BICLA po 52 tyg. w podgrupie z wysoką IFNGS	Eksploracyjny punkt końcowy	Eksploracyjny punkt końcowy	Kluczowy dodatkowy punkt końcowy	Nie oceniano
	Odpowiedź SRI4 po 52 tyg.	Dodatkowy punkt końcowy (ocena po 24 tygodniach stanowiła główny punkt końcowy)	Główny punkt końcowy	Dodatkowy punkt końcowy	Nie oceniano
Zużycie OCS	Utrzymane zmniejszenie dawki OCS po 52 tyg.	Dodatkowy punkt końcowy	Kluczowy dodatkowy punkt końcowy	Kluczowy dodatkowy punkt końcowy	Dodatkowy punkt końcowy (inna definicja niż w pozostałych badaniach)
Skórna aktywność TRU	Zmniejszenie wyniku CLASI o $\geq 50\%$ po 12 tyg.	Dodatkowy punkt końcowy	Kluczowy dodatkowy punkt końcowy	Kluczowy dodatkowy punkt końcowy	Nie oceniano
Zmiany w stawach	Zmiany liczby tkliwych oraz obrzękłych stawów po 52 tyg.	Eksploracyjny punkt końcowy	Dodatkowy punkt końcowy	Kluczowy dodatkowy punkt końcowy	Nie oceniano
Zaostrzenia TRU	Roczna częstość zaostrzeń (<i>flares</i>) TRU	Eksploracyjny punkt końcowy	Kluczowy dodatkowy punkt końcowy	Kluczowy dodatkowy punkt końcowy	Nie oceniano

Kluczowe dodatkowe punkty końcowe były dopasowywane w badaniach względem testowania wielu hipotez w jednej próbie (*multiplicity*); dodatkowe punkty końcowe nie były dopasowywane, ale były wstępnie zakładane w protokole badania, natomiast eksploracyjne punkty końcowe nie były określone w protokołach badań oraz nie były dopasowywane.

Oprócz tych najważniejszych punktów końcowych, w badaniach raportowano również składowe ocenianych złożonych punktów końcowych (takiej jak skale SLEDAI-2k lub BILAG-2004), ogólną ocenę stanu zdrowia pacjentów, jakość życia, wystąpienie niskiej aktywności choroby, a także specyficzne dla badania *TULIP-LN1* punkty końcowe jak odpowiedź nerkowa lub ocena występowania białkomoczu.

Część prezentowanych wyników (nie opisanych w odnalezionych publikacjach) zaczerpnięto z dokumentu *EPAR 2022*, stanowiącego publiczny raport z oceny skuteczności i bezpieczeństwa anifrolumabu przygotowany przez Europejską Agencję Leków (EMA). Autorzy raportu przeprowadzili również szereg analiz wrażliwości, na podstawie danych dostarczonych przez producenta leku, oceniono również korelację odpowiedzi SRI4 oraz BICLA – wyników tych analiz nie przedstawiono w niniejszej analizie; zaznaczyć należy natomiast, że w wyniku tych analiz autorzy raportu stwierdzili, że zdarzenia takie jak przerwanie leczenia, użycie zabronionych leków oraz wycofanie z badania mogły mieć wpływ na odsetek chorych z odpowiedzią, co w pewnym stopniu ograniczało wiarygodność wyników, ale panel ekspercki stwierdził, że wyniki analizowanych badań wciąż są wystarczająco wiarygodne (*EPAR 2022*).

W tabeli poniżej podsumowano najważniejsze wyniki badań *TULIP-2*, *TULIP-1* oraz *MUSE* według hierarchii ocenianych punktów końcowych (opracowano na podstawie dokumentu *EPAR 2022*).

Tabela 17. Podsumowanie najważniejszych wyników badań *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*; *EPAR 2022*.

Punkt końcowy		ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	Efekt [^] (CI ^{^^})	Nominalne p	Dopasowane p	Istotność po uwzględnieniu testo- wania wielu hipotez
<i>TULIP-2</i>							
Główny	Odpowiedź BICLA po 52 tyg.	86/180 (47,8%)	57/182 (31,5%)	16,3 (6,3; 26,3)	0,0013	-	Tak
Kluczowe dodatkowe	Odpowiedź BICLA po 52 tyg. w podgrupie z wysoką IFNGS	72/150 (48,0%)	46/151 (30,7%)	17,3 (6,5; 28,2)	0,0018	0,0022	Tak
	Utrzymane zmniejszenie dawki OCS po 52 tyg.	45/87 (51,5%)	25/83 (30,2%)	21,2 (6,8; 35,7)	0,0040	0,0135	Tak
	Poprawa CLASI \geq 50% po 12 tyg.	24/49 (49,0%)	10/40 (25,0%)	24,0 (4,3; 43,6)	0,0168	0,0392	Tak
	Zmniejszenie liczby obrzękłych i tkliwych stawów \geq 50% po 52 tyg.	30/71 (42,2%)	34/90 (37,5%)	4,7 (-10,6; 20,0)	0,5469	0,5469	Brak
	Roczna częstość zaostrzeń	0,43	0,64	0,67 (0,48; 0,94)	0,202	0,0809	Brak
<i>TULIP-1</i>							
Główny	SRI4 po 52 tyg. (pierwotnie)	65/180 (36,20%)	74/184 (40,4%)	-4,2 (-14,2; 5,8)	0,412	-	Brak
	SRI4 po 52 tyg. (post-hoc ^{**})	84/180 (46,9%)	79/184 (43,0%)	3,9 (-6,3; 14,1)	0,455	-	-
Kluczowe dodatkowe	SRI4 po 52 tyg. w podgrupie z wysoką IFNGS (post hoc ^{**})	71/148 (48,2%)	63/151 (41,8%)	6,4 (-4,8; 17,7)	0,261	-	-

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Punkt końcowy	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	Efekt [^] (CI ^{^^})	Nominalne p	Dopasowane p	Istotność po uwzględnieniu testo- wania wielu hipotez	
Utrzymane zmniejsze- nie dawki OCS po 52 tyg. (post hoc ^{**})	50/103 (48,8%)	33/102 (32,1%)	16,7 (-4,8; 17,7)	0,013	-	-	
Poprawa CLASI ≥ 50% po 12 tyg. (post hoc ^{**})	25/58 (43,6%)	14/54 (24,9%)	18,7 (1,4; 36,0)	0,034	-	-	
SRI4 po 24 tyg. (post-hoc ^{**})	83/180 (46,4%)	79/184 (43,1%)	3,3 (-6,7; 13,4)	0,515	-	-	
Roczna częstość zao- strzeń	0,60	0,72	0,83 (0,60; 1,14)	0,258	-	-	
<i>MUSE</i>							
Główne	SRI4 + utrzymane zmniejszenie dawki OCS po 24 tyg.	34/99 (34,3%)	18/102 (17,6%)	2,38 (1,33; 4,26)	0,014	-	Tak (alfa = 0,1)
	SRI4 + utrzymane zmniejszenie dawki OCS po 24 tyg. w pod- grupie z wysoką IFNGS	27/75 (36,0%)	10/76 (13,2%)	3,55 (1,72; 7,32)	0,004	-	Tak (alfa = 0,1)
Dodatkowe	SRI4 + utrzymane zmniejszenie dawki OCS po 52 tyg.	51/99 (51,5%)	26/102 (25,5%)	3,08 (1,86; 5,09)	< 0,001	-	-
	SRI4 + utrzymane zmniejszenie dawki OCS po 52 tyg. w pod- grupie z wysoką IFNGS	39/75 (52,0%)	15/76 (19,7%)	4,30 (2,34; 7,91)	< 0,001	-	-
	Utrzymane zmniejsze- nie dawki OCS po 52 tyg.	31/55 (56,4%)	17/64 (26,6%)	3,59 (1,87; 6,89)	0,001	-	-

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Punkt końcowy	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	Efekt [^] (CI ^{^^})	Nominalne p	Dopasowane p	Istotność po uwzględnieniu testo- wania wielu hipotez
Utrzymane zmniejsze- nie dawki OCS po 52 tyg. w podgrupie z wy- soką IFNGS	26/44 (59,1%)	13/53 (24,5%)	4,40 (2,12; 9,16)	< 0,001	-	-

[^] dla dychotomicznych punktów końcowych badań *TULIP-1* oraz *TULIP-2*, ocenianym efektem była różnica w odsetku pacjentów, natomiast w badaniu *MUSE* – iloraz szans; dla rocznej częstości zaostrzeń miarą efektu był stosunek częstości;

^{^^} 95% CI dla badań *TULIP-1* oraz *TULIP-2*, 90% CI dla badania *MUSE*;

^{**} analizy post hoc uwzględniły uaktualnione (*revised*) zasady odnośnie zabronionego leczenia.

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

5.4.1 Odpowiedź na leczenie BICLA (*BILAG-Based Composite Lupus Assessment*)

5.4.1.1 Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi BICLA

W tabeli poniżej podsumowano dane odnośnie liczby pacjentów, którzy w trakcie 52 tygodni badania uzyskali odpowiedź według kryteriów BICLA.

Odpowiedź na leczenie wg BICLA została zdefiniowana jako zmniejszenie wszystkich wyjściowo ciężkich (BILAG-2004 A) lub umiarkowanie ciężkich (BILAG-2004 B) objawów aktywności choroby do niższych poziomów (odpowiednio BILAG-2004 B, C lub D i C lub D) i brak pogorszenia w innych układach i narządach (z pogorszeniem określanym jako ≥ 1 nowa pozycja BILAG-2004 A lub ≥ 2 nowe pozycje BILAG-2004 B); brak pogorszenia aktywności choroby na podstawie wyniku SLEDAI-2K (brak wzrostu w stosunku do wartości wyjściowej) i wyniku w skali PGA (brak wzrostu o $\geq 0,3$ punktu w stosunku do wartości wyjściowej); brak przerwania stosowanej interwencji oraz brak stosowania leków podlegających ograniczeniom poza progami dozwolonymi w protokole.

Odpowiedź BICLA wymaga zatem uzyskania co najmniej częściowej poprawy we wszystkich narządach z ciężką lub umiarkowaną aktywnością choroby. Natomiast odpowiedź SRI wymaga pełnego ustąpienia objawów, by zarejestrować zmianę w ocenianej domenie (nie uwzględnia poprawy częściowej), przy braku konieczności stwierdzenia poprawy we wszystkich narządach z ciężką lub umiarkowaną aktywnością choroby.

Wyniki oceny odpowiedzi wg kryteriów BICLA odnaleziono w trzech włączonych badaniach: *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*. Dodatkowe informacje odnośnie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi BICLA utrzymującej się przez określoną liczbę kolejnych wizyt (3, 6, 9, lub 12) odnaleziono w dokumencie *EPAR 2022*, udostępnionym na stronach Europejskiej Agencji Medycznej (EMA). Wykorzystano także informacje z publikacji *Vital 2022*, prezentującej dane dla połączonych populacji prób *TULIP-1* i *TULIP-2* oraz abstraktu konferencyjnego *Kalunian 2021*.

Tabela 18. Odpowiedź według kryteriów BICLA; badania *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*.

Badanie	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt w badaniu
Odpowiedź BICLA, ocena po 52 tygodniach					
<i>MUSE</i>	53/99 (53,5%)	26/101 (25,7%)	2,08 (1,42; 3,04) p = 0,0002	0,28 (0,15; 0,41) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	OR = 3,42 (90% CI: 2,06; 5,68), p < 0,001

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Badanie	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt w badaniu
<i>TULIP-1</i>	67/180 (37,2%)	49/184 (26,6%)	1,40 (1,03; 1,90) p = 0,0319	0,11 (0,01; 0,20) NNT = 10 (5; 94) p = 0,0292	MD = 10,1 (95% CI: 0,6; 19,7)
<i>TULIP-2</i>	86/180 (47,8%)	57/182 (31,3%)	1,53 (1,17; 1,99) p = 0,0017	0,16 (0,07; 0,26) NNT = 7 (4; 16) p = 0,0012	MD = 16,3 (95% CI: 6,3; 26,3) p = 0,001
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,2584, I ² = 26,1%	206/459 (44,9%)*	132/467 (28,3%)*	1,59 (1,33; 1,89) p < 0,0001	0,17 (0,11; 0,23) NNT = 7 (5; 10); p < 0,0001	-
Połączona analiza <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (<i>Vital 2022</i>)	171/360 (47,5%)	112/366 (30,8%)	1,55 (1,29; 1,87) p < 0,0001	0,17 (0,10; 0,24) NNT = 6 (5; 11) p < 0,0001	RD = 16,6 (95% CI: 9,7; 23,6) p < 0,001
Utrzymująca się przez przynajmniej 3 miesiące odpowiedź BICLA, ocena w tygodniach 36-52[^]					
<i>TULIP-1</i>	64/180 (35,6%)	41/184 (22,3%)	1,60 (1,14; 2,23) p = 0,0061	0,13 (0,04; 0,22) NNT = 8 (5; 25) p = 0,0048	-
<i>TULIP-2</i>	57/180 (31,7%)	34/182 (18,7%)	1,70 (1,17; 2,46) p = 0,0054	0,13 (0,04; 0,22) NNT = 8 (5; 25) p = 0,0040	-
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,8124, I ² = 0,0%	121/360 (33,6%)†	75/366 (20,5%)†	1,64 (1,28; 2,10) p < 0,0001	0,13 (0,07; 0,20) NNT = 8 (6; 15); p < 0,0001	-
Utrzymująca się przez przynajmniej 6 miesięcy odpowiedź BICLA, ocena w tygodniach 24-52[^]					
<i>TULIP-1</i>	54/180 (30,0%)	32/184 (17,4%)	1,73 (1,17; 2,54) p = 0,0056	0,13 (0,04; 0,21) NNT = 8 (5; 26) p = 0,0043	-
<i>TULIP-2</i>	44/180 (24,4%)	23/182 (12,6%)	1,93 (1,22; 3,06) p = 0,0050	0,12 (0,04; 0,20) NNT = 9 (6; 26) p = 0,0035	-
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,7084, I ² = 0,0%	98/360 (27,2%)†	55/366 (15,0%)†	1,81 (1,35; 2,44) p < 0,0001	0,12 (0,06; 0,18) NNT = 9 (6; 16); p < 0,0001	-
Utrzymująca się przez przynajmniej 9 miesięcy odpowiedź BICLA, ocena w tygodniach 12-52[^]					
<i>TULIP-1</i>	32/180 (17,8%)	14/184 (7,6%)	2,34 (1,29; 4,23) p = 0,0051	0,10 (0,03; 0,17) NNT = 10 (6; 30) p = 0,0033	-
<i>TULIP-2</i>	27/180 (15,0%)	17/182 (9,3%)	1,61 (0,91; 2,84) p = 0,1038	0,06 (-0,01; 0,12) p = 0,0985	-
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,3718, I ² = 0,0%	59/360 (16,4%)†	31/366 (8,5%)†	1,93 (1,28; 2,91) p = 0,0016	0,08 (0,03; 0,13) NNT = 13 (8; 32); p = 0,0011	-
Utrzymująca się przez przynajmniej 12 miesięcy odpowiedź BICLA, ocena w tygodniach 4-52[^]					
<i>TULIP-1</i>	17/180 (9,4%)	3/184 (1,6%)	5,79 (1,73; 19,43) p = 0,0044	0,08 (0,03; 0,12) NNT = 13 (9; 32) p = 0,0010	-

Badanie	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt w badaniu
<i>TULIP-2</i>	16/180 (8,9%)	4/182 (2,2%)	4,04 (1,38; 11,86) p = 0,0109	0,07 (0,02; 0,11) NNT = 15 (9; 50) p = 0,0050	-
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,6631, I ² = 0,0%	33/360 (9,2%)†	7/366 (1,9%)†	4,79 (2,15; 10,69) p = 0,0001	0,07 (0,04; 0,11) NNT = 14 (10; 26); p < 0,0001	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z dokumentu *EPAR 2022*;

† liczebności z dokumentu *EPAR 2022* wykorzystane do przeprowadzenia metaanaliz są zgodne z prezentowanymi w doniesieniu konferencyjnym *Van Vollenhoven 2022*.

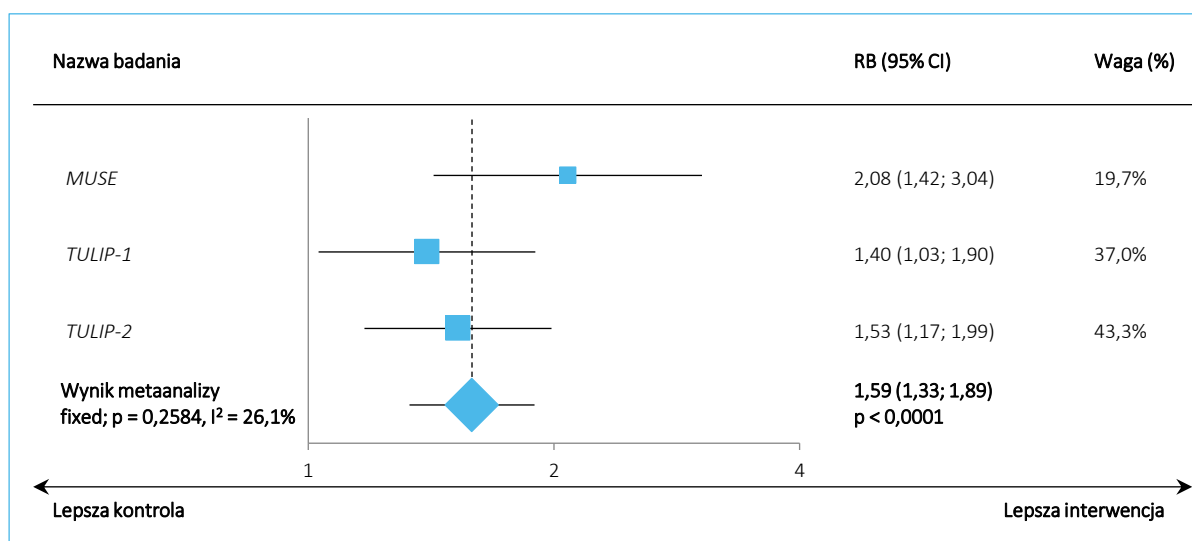
W każdym z analizowanych badań odpowiedź według kryteriów BICLA była uzyskiwana istotnie częściej przez pacjentów poddanych leczeniu anifrolumabem – odsetek takich chorych w porównaniu do grupy placebo wynosił 53,5% vs 25,7% w próbie *MUSE*, 37,2% vs 26,6% w badaniu *TULIP-1* oraz 47,8 vs 31,3% w próbie *TULIP-2*.

Również w połączonej analizie badań *TULIP-1* i *TULIP-2* (publikacja *Vital 2022*) uzyskano wynik świadczący o korzyści związanej ze stosowania anifrolumabu, RB = 1,55 (95% CI: 1,29; 1,87), p < 0,0001, NNT = 6 (95% CI: 5; 11).

Wykorzystując liczby pacjentów z odpowiedzią BICLA w trakcie 52 tygodni badania przeprowadzono metaanalizę prawdopodobieństwa uzyskania takiej odpowiedzi w grupie otrzymującej anifrolumab w porównaniu z grupą placebo. Obliczenia wykonano przy założeniu modelu efektów stałych, z uwagi na odnotowanie nieistotnej (p = 0,2584) heterogeniczności analizowanych badań. Metaanaliza wskazywała na istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie według kryteriów BICLA po zastosowaniu anifrolumabu: RB = 1,59 (95% CI: 1,33; 1,89), p < 0,0001, NNT = 7 (95% CI: 5; 10).

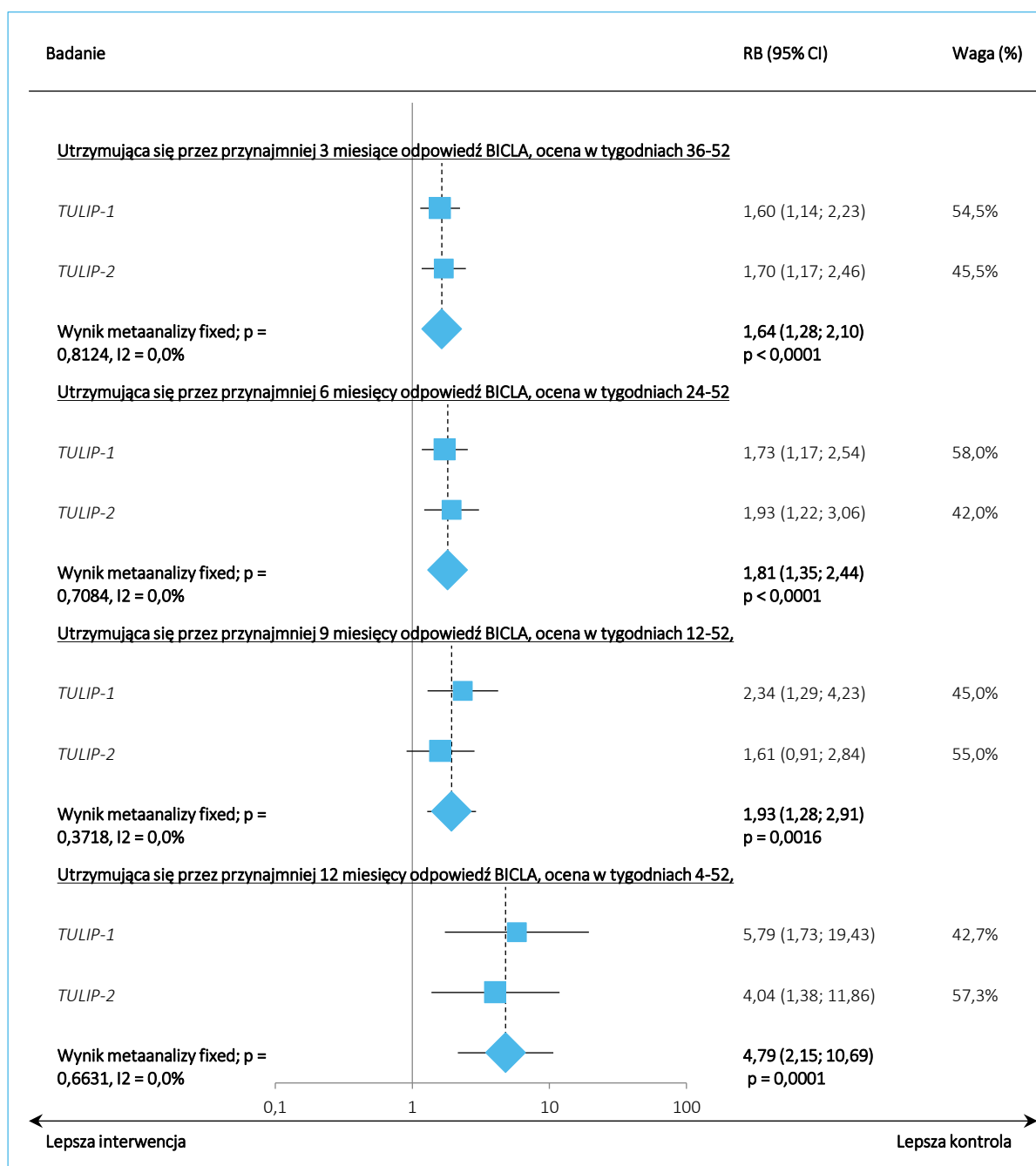
Wyniki przeprowadzonych metaanaliz podsumowano na wykresach poniżej.

Wykres 3. Korzyść względna (RB) wystąpienia odpowiedzi według kryteriów BICLA po 52 tyg., badania MUSE, TULIP-1 oraz TULIP-2.



Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi według kryteriów BICLA, która utrzymywała się w czasie kolejnych wizyt (3, 6, 9 lub 12 miesięcy), wskazywała na zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania takiej odpowiedzi po zastosowaniu anifrolumabu w porównaniu z placebo, a różnice zwiększały się w miarę bardziej restrykcyjnych kryteriów utrzymania odpowiedzi: prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi utrzymującej się 3 miesiące było o 64% wyższe w grupie ANI, RB = 1,64 (95% CI: 1,28; 2,10), $p < 0,0001$, NNT = 8 (95% CI: 6; 15), z kolei prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi utrzymującej się przez przynajmniej pół roku było już o 81% wyższe niż w grupie placebo, RB = 1,81 (95% CI: 1,35; 2,44), $p < 0,0001$, NNT = 9 (95% CI: 6; 16). Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie utrzymującej się przez przynajmniej 9 miesięcy było o 93% wyższe w grupie ANI: RB = 1,93 (95% CI: 1,28; 2,91), $p = 0,0016$, NNT = 13 (95% CI: 8; 32), natomiast prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi według BICLA przez rok było już niemal 5-krotnie wyższe po zastosowaniu anifrolumabu: RB = 4,79 (95% CI: 2,15; 10,69), $p = 0,0001$. Wyniki przeprowadzonych metaanaliz (wszystkie cechowała nieistotna heterogeniczność, co pozwoliło wykorzystać w obliczeniach model efektów stałych) podsumowano na wykresach poniżej.

Wykres 4. Korzyść względna (RB) wystąpienia utrzymującej się odpowiedzi według kryteriów BICLA, badania *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*.



5.4.1.1.1 Analiza w podgrupach wyróżnionych względem leczenia stosowanego wyjściowo

Informacje odnośnie analizy odpowiedzi według kryteriów BICLA w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem leczenia stosowanego wyjściowo odnaleziono w dwóch doniesieniach konferencyjnych: *Furie 2021a* (analiza w podgrupach otrzymujących wcześniej leczenie biologiczne i nie otrzymujących

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

takiego leczenia) oraz *Manzi 2021* (analizy w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściowe stosowanie OCS, leków przeciwmalarycznych oraz leków immunosupresyjnych, w różnych kombinacjach). Prezentowane analizy dotyczyły połączonej populacji badań *TULIP-1* oraz *TULIP-2*. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Odpowiedź według kryteriów BICLA; badania *TULIP-1* oraz *TULIP-2*.

Oceniana podgrupa	ANI n/N (%*)	PBO n/N (%*)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Różnica odsetków [p.p.] (95% CI), p
Ogółem	▪ 171/360 (47,5%) ▪ Częstość w modelu MH: 47,5%	▪ 112/366 (30,6%) ▪ Częstość w modelu MH: 30,8%	1,55 (1,29; 1,87) p < 0,0001	0,17 (0,10; 0,24) NNT = 6 (5; 11) p < 0,0001	16,6 (9,7; 23,6); p < 0,001
Jedynie OCS	▪ 25/56 (44,6%) ▪ Częstość w modelu MH: 45,5%	▪ 9/38 (23,7%) ▪ Częstość w modelu MH: 23,7%	1,88 (0,99; 3,58) p = 0,0526	0,21 (0,02; 0,40) p = 0,0286	21,8 (2,4; 41,2); p = 0,028
Jedynie leki przeciwmalaryczne	▪ 14/32 (43,8%) ▪ Częstość w modelu MH: 43,8%	▪ 11/38 (29,0%) ▪ Częstość w modelu MH: 28,9%	1,51 (0,80; 2,85) p = 0,2020	0,15 (-0,08; 0,37) p = 0,1960	14,9 (-7,4; 37,2); p = 0,189
Jedynie leki immunosupresyjne	▪ 6/7 (85,7%) ▪ Częstość w modelu MH: 78,4%	▪ 2/8 (25,0%) ▪ Częstość w modelu MH: 27,6%	3,43 (0,99; 11,82) p = 0,0510	0,61 (0,21; 1,00) p = 0,0027	50,8 (-0,7; 100,0); p = 0,053
Jeden lek	▪ 45/96 (47,4%)	▪ 22/84 (26,2%)	1,81 (1,19; 2,74) p = 0,0053	0,21 (0,07; 0,35) NNT = 5 (3; 14) p = 0,0025	-
OCS + leczenie przeciwmalaryczne	▪ 44/96 (45,8%) ▪ Częstość w modelu MH: 45,1%	▪ 38/112 (33,9%) ▪ Częstość w modelu MH: 33,8%	1,35 (0,96; 1,89) p = 0,0809	0,12 (-0,01; 0,25) p = 0,0788	11,3 (-2,0; 24,6); p = 0,096
OCS + leki immunosupresyjne	▪ 23/51 (45,1%) ▪ Częstość w modelu MH: 46,0%	▪ 15/52 (28,9%) ▪ Częstość w modelu MH: 28,9%	1,56 (0,93; 2,64) p = 0,0942	0,16 (-0,02; 0,35) p = 0,0832	17,1 (-1,4; 35,7); p = 0,070
Leki przeciwmalaryczne + leki immunosupresyjne	▪ 11/27 (40,7%) ▪ Częstość w modelu MH: 40,0%	▪ 5/15 (33,3%) ▪ Częstość w modelu MH: 33,0%	1,22 (0,52; 2,85) p = 0,6428	0,07 (-0,23; 0,38) p = 0,6308	6,9 (-24,0; 37,9); p = 0,660
Dwa leki	▪ 78/174 (44,8%)	▪ 58/179 (32,4%)	1,38 (1,06; 1,81) p = 0,0177	0,12 (0,02; 0,23) NNT = 9 (5; 43) p = 0,0157	-
OCS + leki przeciwmalaryczne + leki immunosupresyjne	▪ 47/88 (53,4%) ▪ Częstość w modelu MH: 53,6%	▪ 32/102 (31,4%) ▪ Częstość w modelu MH: 32,3%	1,70 (1,20; 2,41) p = 0,0027	0,22 (0,08; 0,36) NNT = 5 (3; 13) p = 0,0017	21,4 (7,4; 35,4); p = 0,003
Wcześniejsze leczenie biologiczne	▪ 32/75 (42,7%) ▪ Częstość w modelu MH: 44,1%	▪ 17/70 (24,3%) ▪ Częstość w modelu MH: 24,6%	1,76 (1,08; 2,87) p = 0,0241	0,18 (0,03; 0,33) NNT = 6 (3; 30) p = 0,0166	19,4 (4,2; 34,6)
Brak wcześniejszego leczenia biologicznego	▪ 139/285 (48,8%) ▪ Częstość w modelu MH: 49,1%	▪ 95/296 (32,1%) ▪ Częstość w modelu MH: 32,4%	1,52 (1,24; 1,86) p < 0,0001	0,17 (0,09; 0,25) NNT = 6 (5; 12) p < 0,0001	16,6 (8,8; 24,5)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
MH – model Mentel-Haenszel.

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Ogółem, prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi BICLA było istotnie wyższe po zastosowaniu anifrolumabu: RB = 1,55 (95% CI: 1,29; 1,87), NNT = 6 (95% CI: 5; 11). W analizowanych podgrupach obserwowano spójny kierunek efektu – niezależnie od podgrupy wyróżnionej ze względu na wcześniejsze leczenie u chorych otrzymujący anifrolumab częściej występowała odpowiedź według BICLA. W najcięższej podgrupie pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej OCS wraz z leczeniem przeciwmalarycznym oraz leczeniem immunosupresyjnym, obserwowano istotny efekt i był on nawet wyższy, niż w populacji ogólnej: RB = 1,70 (95% CI: 1,20; 2,41), $p = 0,0027$, NNT = 5 (95% CI: 3; 13). Istotnie korzystny efekt obserwowano również w obu podgrupach wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie biologiczne – obecne: RB = 1,76 (95% CI: 1,08; 2,87), $p = 0,0241$, NNT = 6 (95% CI: 3; 30) lub jego brak: RB = 1,52 (95% CI: 1,24; 1,86), $p < 0,0001$, NNT = 6 (95% CI: 5; 12).

5.4.1.1.2 Analiza w podgrupach wyróżnionych względem sygnatury genowej IFN

Ogółem, analizę odpowiedzi BICLA w wybranych podgrupach przedstawiono w publikacji *Morand 2020*, prezentującej wyniki badania *TULIP-2*, ale w dokumencie *EPAR 2022* odnaleziono także szczegółowe analizy w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie stopnia ekspresji genów sygnatury genowej IFN (IFNGS) również w badaniu *TULIP-1*, co pozwoliło na przeprowadzenie metaanalizy tych danych. Dodatkowo analogiczne dane z połączonej analizy prób *TULIP-1* i *TULIP-2* zidentyfikowano w publikacji *Vital 2022*. Wymienione wyniki przedstawiono w tabeli poniżej, natomiast ocenę odpowiedzi BICLA w podgrupach raportowanych dla badania *TULIP-2* i zintegrowanych prób *TULIP-1* i *TULIP-2* podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 20. Odpowiedź według kryteriów BICLA; podgrupy chorych wyróżnione pod względem sygnatury genowej IFN (IFNGS); badania *TULIP-1* oraz *TULIP-2*; dokument *EPAR 2022*; publikacja *Vital 2022*.

Podgrupa	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)* p	RD (95% CI)* p	RD (95% CI) [p.p.] p
Wysoka ekspresja genów sygnatury genowej IFN					
<i>TULIP-1</i>	70/148 (47,3%)	42/151 (27,8%)	1,70 (1,25; 2,31) $p = 0,0007$	0,19 (0,09; 0,30) NNT = 6 (4; 12) $p = 0,0004$	19,0 (8,3; 29,8) $p < 0,001$
<i>TULIP-2</i>	72/150 (48,0%)	46/151 (30,5%)	1,58 (1,18; 2,11) $p = 0,0023$	0,18 (0,07; 0,28) NNT = 6 (4; 15) $p = 0,0015$	17,3 (6,5; 28,2) $p = 0,002$
Połączona analiza <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (<i>Vital 2022</i>)	142/298 (47,6%)	88/302 (29,4%)	1,64 (1,32; 2,02) $p < 0,0001$	0,19 (0,11; 0,26) NNT = 6 (4; 10) $p < 0,0001$	18,2 (10,5; 25,8) $p < 0,001$

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Podgrupa	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)* p	RD (95% CI)* p	RD (95% CI) [p.p.], p
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,7252, I ² = 0,0%	142/298 (47,7%)	88/302 (29,1%)	1,64 (1,32; 2,02) p < 0,0001	0,19 (0,11; 0,26) NNT = 6 (4; 10); p < 0,0001	-
Niska ekspresja genów sygnatury genowej IFN					
<i>TULIP-1</i>	15/32 (46,9%)	13/33 (39,4%)	1,19 (0,68; 2,09) p = 0,5438	0,07 (-0,17; 0,31) p = 0,5415	7,5 (-16,6; 31,6) p = 0,543
<i>TULIP-2</i>	14/30 (46,7%)	11/31 (35,5%)	1,32 (0,71; 2,42) p = 0,3784	0,11 (-0,13; 0,36) p = 0,3718	11,2 (-13,5; 35,8) p = 0,374
Połączona analiza <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (<i>Vital 2022</i>)	29/62 (46,8%)	24/64 (37,5%)	1,25 (0,83; 1,89) p = 0,2943	0,09 (-0,08; 0,26) p = 0,2899	9,3 (-8,0; 26,5) p = 0,292
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,8128, I ² = 0,0%	29/62 (46,8%)	24/64 (37,5%)	1,25 (0,83; 1,88) p = 0,2943	0,09 (-0,08; 0,26) p = 0,2897	-

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

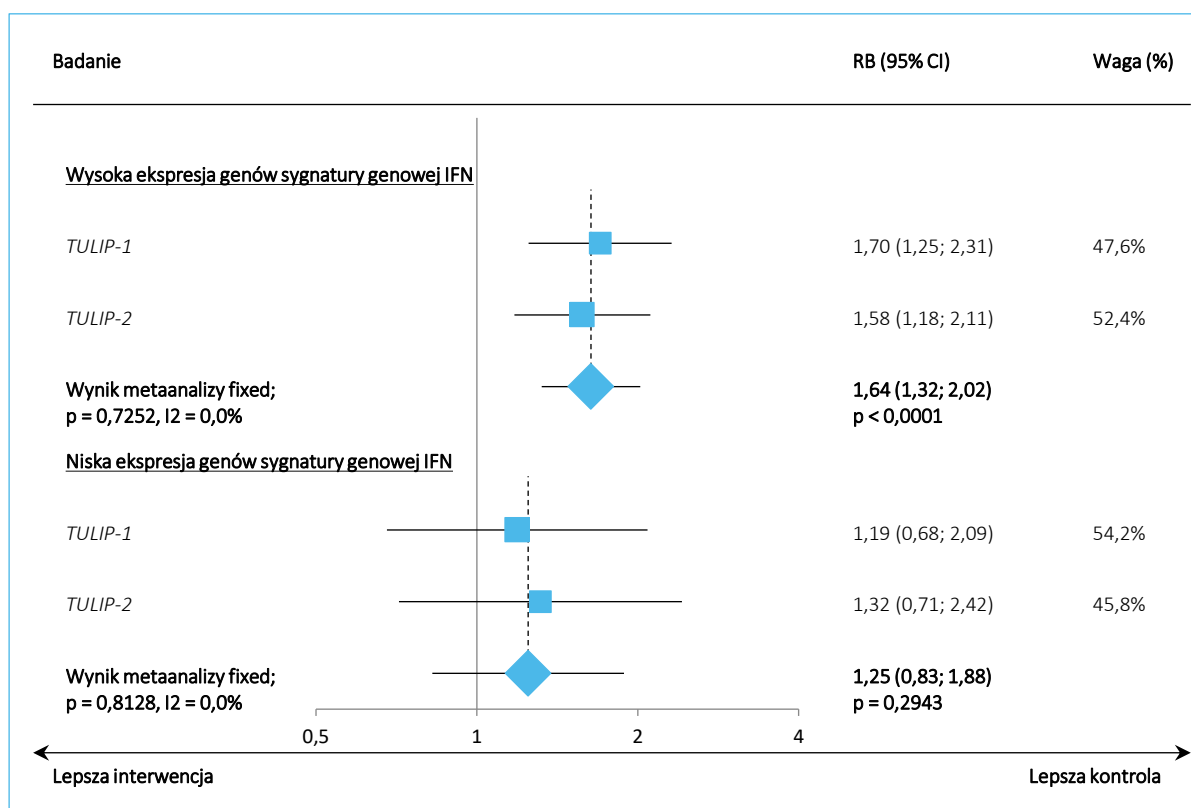
Zarówno w przypadku wysokiej, jak i niskiej ekspresji genów sygnatury genowej interferonu obserwowano liczbowo zwiększenie odsetka pacjentów, którzy uzyskiwali odpowiedź według kryteriów BICLA, ale różnice istotne statystycznie odnotowano jedynie w grupie chorych z wysoką IFNGS – metaanaliza danych w tej grupie wskazywała na zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi po zastosowaniu anifrolumabu w porównaniu z placebo o 64%: RB = 1,64 (95% CI: 1,32; 2,02), p < 0,0001, NNT = 6 (95% CI: 4; 10), podczas gdy metaanaliza danych w podgrupie chorych z niską IFNGS wskazywała na brak istotnych różnic pomiędzy grupami (p = 0,2943). W obu przypadkach w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (*fixed*), z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych. Wyniki analogicznej połączonej analizy prób *TULIP-1* oraz *TULIP-2* przedstawiono w publikacji *Vital 2022*. Wskazywały one na większy odsetek odpowiedzi na leczenie według kryteriów BICLA wśród pacjentów leczonych anifrolumabem niż otrzymujących placebo w grupie z wysoką IFNGS, RB = 1,64 (95% CI: 1,32; 2,02), p < 0,0001, NNT = 6 (95% CI: 4; 10), i podobny wynik liczbowo wskazujący na korzyść ze stosowanej interwencji, choć nieistotny (p = 0,2943), w grupie z niską IFNGS.

Poniżej na wykresie przedstawiono dodatkowo wyniki wykonanej metaanalizy odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej według kryteriów BICLA w próbach *TULIP-1* oraz *TULIP-2* w podgrupach wyróżnionych względem sygnatury genowej IFN.

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Wykres 5. Korzyść względna (RB) wystąpienia odpowiedzi według BICLA po 52 tyg.; podgrupy chorych wyróżnione względem sygnatury genowej IFN (IFNGS); badania *TULIP-1* oraz *TULIP-2*.



5.4.1.1.3 Analiza w podgrupach wyróżnionych względem innych charakterystyk

Wyniki oceny prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi według BICLA w innych podgrupach, wyróżnionych na podstawie innych, klinicznie istotnych charakterystyk pacjentów zidentyfikowano dla badań *TULIP-2*, a także w podgrupach wyodrębnionych z połączonych populacji badań *TULIP-1* i *TULIP-2* (publikacja *Vital 2022* i doniesienie konferencyjne *Kalunian 2021*). Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 21. Odpowiedź według kryteriów BICLA; badanie *TULIP-2*; połączona analiza wyników badań *TULIP-1* i *TULIP-2*.

Podgrupa	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RD (95% CI) [p.p.]
Ogółem					
Połączona analiza <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (<i>Vital 2022</i>)	171/360 (47,5%)	112/366 (30,8%)	1,55 (1,29; 1,87) p < 0,0001	0,17 (0,10; 0,24) NNT = 6 (5; 11) p < 0,0001	16,6 (9,7; 23,6) p < 0,001

Podgrupa	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RD (95% CI) [p.p.]
SLEDAI-2K < 10 w momencie skryningu					
<i>TULIP-2</i>	28/54 (51,9%)	19/52 (36,5%)	1,42 (0,91; 2,21) p = 0,1197	0,15 (-0,03; 0,34) p = 0,1081	15,3 (95% CI: -3,3; 33,9)
Połączona analiza <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (<i>Vital 2022</i>)	59/109 (54,2%)	39/106 (37,2%)	1,47 (1,09; 1,99) p = 0,0127	0,17 (0,04; 0,30) NNT = 6 (4; 24) p = 0,0095	17,0 (3,9; 30,0) p = 0,011
SLEDAI-2K ≥ 10 w momencie skryningu					
<i>TULIP-2</i>	58/126 (46,0%)	38/130 (29,2%)	1,57 (1,13; 2,19) p = 0,0066	0,17 (0,05; 0,28) NNT = 6 (4; 20) p = 0,0049	16,7 (95% CI: 4,9; 28,5)
Połączona analiza <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (<i>Vital 2022</i>)	112/251 (44,7%)	73/260 (28,2%)	1,59 (1,25; 2,02) p = 0,0001	0,17 (0,08; 0,25) NNT = 7 (5; 13) p < 0,0001	16,5 (8,3; 24,8) p < 0,001
OCS wyjściowo < 10 mg/dzień					
<i>TULIP-2</i>	46/93 (49,5%)	29/99 (29,3%)	1,69 (1,17; 2,44) p = 0,0053	0,20 (0,07; 0,34) NNT = 5 (3; 16) p = 0,0035	20,1 (95% CI: 6,5; 33,7)
Połączona analiza <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (<i>Vital 2022</i>)	82/170 (48,3%)	54/181 (30,0%)	1,62 (1,23; 2,12) p = 0,0005	0,18 (0,08; 0,28) NNT = 6 (4; 12) p = 0,0003	18,3 (8,2; 28,4) p < 0,001
OCS wyjściowo ≥ 10 mg/dzień					
<i>TULIP-2</i>	40/87 (46,0%)	28/83 (33,7%)	1,36 (0,93; 1,99) p = 0,1083	0,12 (-0,02; 0,27) p = 0,1003	12,0 (95% CI: -2,5; 26,6)
Połączona analiza <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (<i>Vital 2022</i>)	89/190 (46,7%)	58/185 (31,6%)	1,49 (1,15; 1,94) p = 0,0026	0,15 (0,06; 0,25) NNT = 7 (4; 18) p = 0,0018	15,1 (5,4; 24,8) p = 0,002
Płeć męska					
<i>TULIP-2</i>	6/12 (50,0%)	6/12 (50,0%)	1,00 (0,45; 2,23) p = 1,0000	0,00 (-0,40; 0,40) p = 1,0000	0,0 (95% CI: -40,0; 40,0)
Połączona analiza <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (<i>Vital 2022</i>)	12/27 (44,6%)	10/25 (39,7%)	1,11 (0,59; 2,11) p = 0,7466	0,04 (-0,22; 0,31) p = 0,7455	5,0 (-21,8; 31,7) p = 0,717
Płeć żeńska					
<i>TULIP-2</i>	80/168 (47,6%)	51/170 (30,0%)	1,59 (1,20; 2,10) p = 0,0012	0,18 (0,07; 0,28) NNT = 6 (4; 14) p = 0,0007	17,7 (95% CI: 7,4; 27,9)
Połączona analiza <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (<i>Vital 2022</i>)	159/333 (47,7%)	102/341 (30,0%)	1,60 (1,31; 1,94) p < 0,0001	0,18 (0,11; 0,25) NNT = 6 (4; 10) p < 0,0001	17,7 (10,4; 24,9) p < 0,001
Wiek ≥ 18 do 65 lat					
<i>TULIP-2</i>	84/175 (48,0%)	57/181 (31,5%)	1,52 (1,17; 1,99) p = 0,0018	0,17 (0,06; 0,27) NNT = 7 (4; 16) p = 0,0013	16,3 (95% CI: 6,3; 26,4)

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Podgrupa	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RD (95% CI) [p.p.]
Połączona analiza <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (<i>Vital 2022</i>)	162/344 (47,0%)	110/359 (30,9%)	1,54 (1,27; 1,86) p < 0,0001	0,16 (0,09; 0,24) NNT = 7 (5; 11) p < 0,0001	16,1 (8,9; 23,2) p < 0,001
Wiek ≥ 65 lat					
<i>TULIP-2</i>	2/5 (40,0%)	0/1 (0,0%)	1,67 (0,13; 22,00) p = 0,6980	0,40 (-0,32; 1,12) p = 0,2750	40,0 (95% CI: -65,4; 100,0)
Połączona analiza <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (<i>Vital 2022</i>)	9/16 (59,5%)	2/7 (27,4%)	1,97 (0,56; 6,86) p = 0,2876	0,28 (-0,14; 0,69) p = 0,1897	32,0 (-12,2; 76,3) p = 0,156
BMI ≤ 28 kg/m²					
<i>TULIP-2</i>	51/107 (47,7%)	38/114 (33,3%)	1,43 (1,03; 1,98) p = 0,0320	0,14 (0,02; 0,27) NNT = 7 (4; 67) p = 0,0285	13,9 (95% CI: 1,1; 26,6)
Połączona analiza <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (<i>Vital 2022</i>)	100/205 (48,8%)	69/223 (31,2%)	1,58 (1,24; 2,01) p = 0,0002	0,18 (0,09; 0,27) NNT = 6 (4; 12) p = 0,0001	17,6 (8,5; 26,7) p < 0,001
BMI > 28 kg/m²					
<i>TULIP-2</i>	35/73 (48,0%)	19/68 (27,9%)	1,72 (1,09; 2,69) p = 0,0188	0,20 (0,04; 0,36) NNT = 5 (3; 23) p = 0,0123	18,7 (95% CI: 3,0; 34,4)
Połączona analiza <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (<i>Vital 2022</i>)	71/155 (45,9%)	43/143 (30,7%)	1,52 (1,13; 2,06) p = 0,0065	0,16 (0,05; 0,27) NNT = 7 (4; 21) p = 0,0045	15,2 (4,3; 26,0) p = 0,006
Rasa biała					
<i>TULIP-2</i>	49/110 (44,6%)	36/107 (33,6%)	1,32 (0,94; 1,86) p = 0,1037	0,11 (-0,02; 0,24) p = 0,0977	10,8 (95% CI: -2,2; 23,8)
Połączona analiza <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (<i>Vital 2022</i>)	110/235 (47,1%)	79/244 (32,3%)	1,45 (1,15; 1,81) p = 0,0014	0,14 (0,06; 0,23) NNT = 7 (5; 18) p = 0,0011	14,8 (6,2; 23,5) p = 0,001
Rasa czarna lub Afroamerykanie					
<i>TULIP-2</i>	9/17 (52,9%)	9/25 (36,0%)	1,47 (0,74; 2,93) p = 0,2723	0,17 (-0,13; 0,47) p = 0,2729	16,9 (95% CI: -13,5; 47,5)
Połączona analiza <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (<i>Vital 2022</i>)	22/46 (48,4%)	16/48 (32,9%)	1,43 (0,87; 2,37) p = 0,1580	0,14 (-0,05; 0,34) p = 0,1484	15,5 (-4,4; 35,5) p = 0,128
Rasa azjatycka					
<i>TULIP-2</i>	15/30 (50,0%)	6/30 (20,0%)	2,50 (1,12; 5,56) p = 0,0248	0,30 (0,07; 0,53) NNT = 4 (2; 15) p = 0,0103	30,0 (95% CI: 6,5; 53,5)
Połączona analiza <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (<i>Vital 2022</i>)	20/41 (49,2%)	7/35 (20,0%)	2,44 (1,17; 5,08) p = 0,0171	0,29 (0,09; 0,49) NNT = 4 (3; 12) p = 0,0053	29,2 (7,8; 50,5) p = 0,007

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Podgrupa	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RD (95% CI) [p.p.]
Rasa inna					
TULIP-2	8/15 (53,3%)	3/12 (25,0%)	2,13 (0,72; 6,33) p = 0,1724	0,28 (-0,07; 0,64) p = 0,1144	28,3 (95% CI: -8,1; 64,8)
Połączona analiza TULIP-1 i TULIP-2 (Vital 2022)	14/30 (45,9%)	7/31 (22,8%)	2,07 (0,97; 4,40) p = 0,0598	0,24 (0,01; 0,47) p = 0,0413	23,1 (-0,9; 47,1) p = 0,059
Pochodzenie etniczne hiszpańskie/latynoskie					
TULIP-2	30/54 (55,6%)	22/54 (40,7%)	1,36 (0,91; 2,04) p = 0,1290	0,15 (-0,04; 0,33) p = 0,1193	15,8 (95% CI: -2,9; 34,4)
Pochodzenie etniczne inne niż hiszpańskie/latynoskie					
TULIP-2	51/118 (43,2%)	32/120 (26,7%)	1,62 (1,13; 2,33) p = 0,0089	0,17 (0,05; 0,28) NNT = 7 (4; 22) p = 0,0066	16,4 (95% CI: 4,3; 28,5)
Region Azja Pacyficzna					
Połączona analiza TULIP-1 i TULIP-2 (Vital 2022)	18/38 (47,5%)	8/32 (25,4%)	1,89 (0,95; 3,77) p = 0,0684	0,22 (0,01; 0,44) p = 0,0447	22,1 (-0,4; 44,7) p = 0,055
Region Europa					
Połączona analiza TULIP-1 i TULIP-2 (Vital 2022)	62/115 (54,3%)	45/122 (37,4%)	1,46 (1,10; 1,95) p = 0,0096	0,17 (0,05; 0,30) NNT = 6 (4; 23) p = 0,0076	16,9 (4,5; 29,3) p = 0,008
Region Ameryka Łacińska					
Połączona analiza TULIP-1 i TULIP-2 (Vital 2022)	37/59 (62,6%)	24/57 (42,3%)	1,49 (1,04; 2,14) p = 0,0312	0,21 (0,03; 0,38) NNT = 5 (3; 36) p = 0,0232	20,3 (2,5; 38,2) p = 0,026
Region USA/Kanada					
Połączona analiza TULIP-1 i TULIP-2 (Vital 2022)	50/139 (36,2%)	33/140 (23,3%)	1,53 (1,05; 2,21) p = 0,0258	0,12 (0,02; 0,23) NNT = 9 (5; 57) p = 0,0223	13,0 (2,2; 23,8) p = 0,019
Region – pozostałe					
Połączona analiza TULIP-1 i TULIP-2 (Vital 2022)	4/9 (48,6%)	2/15 (21,7%)	3,33 (0,76; 14,68) p = 0,1115	0,31 (-0,06; 0,68) p = 0,0970	26,9 (-15,1; 69,0) p = 0,209
Początek choroby w wieku dziecięcym					
Połączona analiza TULIP-1 i TULIP-2 (Vital 2022)	10/26 (38,6%)	4/24 (16,7%)	2,31 (0,83; 6,39) p = 0,1075	0,22 (-0,02; 0,46) p = 0,0741	21,9 (-3,7; 47,6) p = 0,094
Początek choroby w wieku dorosłym					
Połączona analiza TULIP-1 i TULIP-2 (Vital 2022)	161/334 (48,2%)	108/342 (31,8%)	1,53 (1,26; 1,85) p < 0,0001	0,17 (0,09; 0,24) NNT = 7 (5; 11) p < 0,0001	16,5 (9,2; 23,8) p < 0,001

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Podgrupa	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RD (95% CI) [p.p.]
Długi czas (> 2 lata) trwania TRU					
Połączona analiza <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (<i>Kalunian 2021</i>)	b.d./301 (NA)	b.d./293 (NA)	NA	NA	17,1 (9,3; 24,8) p < 0,001
Krótki czas (≤ 2 lata) od rozpoznania TRU					
Połączona analiza <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (<i>Kalunian 2021</i>)	b.d./59 (NA)	b.d./73 (NA)	NA	NA	14,4 (-2,2; 31,1) p = 0,090
Wyjściowa ocena anty-dsDNA, C3 oraz C4 nieprawidłowa w ≥ 1 przypadku					
<i>TULIP-2</i>	60/122 (49,2%)	28/101 (27,7%)	1,77 (1,23; 2,55) p = 0,0020	0,21 (0,09; 0,34) NNT = 5 (3; 12) p = 0,0007	21,3 (95% CI: 8,8; 33,9)
Połączona analiza <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (<i>Vital 2022</i>)	112/222 (50,5%)	58/209 (27,4%)	1,82 (1,41; 2,35) p < 0,0001	0,23 (0,14; 0,32) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001	23,1 (14,1; 32,1) p < 0,001
Wyjściowa ocena anty-dsDNA, C3 oraz C4 w normie dla każdego z tych parametrów					
<i>TULIP-2</i>	26/58 (44,8%)	29/81 (35,8%)	1,25 (0,83; 1,88) p = 0,2803	0,09 (-0,07; 0,26) p = 0,2842	9,2 (95% CI: -7,5; 25,8)
Połączona analiza <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (<i>Vital 2022</i>)	59/138 (42,4%)	54/157 (33,9%)	1,24 (0,93; 1,66) p = 0,1411	0,08 (-0,03; 0,19) p = 0,1402	8,5 (-2,7; 19,7) p = 0,137

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *TULIP-2* wyniki uzyskane w podgrupach były spójne z wynikiem odnotowanym w ramach oceny w całej analizowanej populacji – pacjenci otrzymujący anifrolumab częściej uzyskiwali odpowiedź na leczenie według BICLA i w większości ocenianych podgrup różnice względem grupy placebo, podobnie jak w całej ocenianej populacji, były znamienne statystycznie. Obliczenia własne autorów niniejszej analizy były zgodne z wynikami przedstawionymi przez autorów badania.

W podgrupie chorych stosujących wyjściowo OCS w dawce < 10 mg/dzień, odpowiedź na leczenie według kryteriów BICLA obserwowano znamienne częściej w grupie anifrolumabu niż w grupie placebo: różnica tych odsetków podana przez autorów badania wyniosła MD = 20,1 (95% CI: 6,5; 33,7). W podgrupie chorych otrzymujących wyjściowo ≥ 10 mg/dzień obserwowane różnice nie osiągnęły jednak istotności statystycznej: MD = 12,0 (95% CI: -2,5; 26,6). Istotne różnice odnotowano również w podgrupach chorych z wysoką ekspresji genów sygnatury genowej IFN, osób płci żeńskiej, pacjentów w wieku 18-65 lat, chorych rasy azjatyckiej oraz pacjentów nie będących Latynosami, pacjentów z wynikiem SLE-DAI przynajmniej 10 punktów w trakcie skryningu oraz chorych z przynajmniej 1 nieprawidłowym wynikiem oceny laboratoryjnej przeciwciał anty-dsDNA, oraz białka C3 i C4. Pacjenci uzyskiwali istotne

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

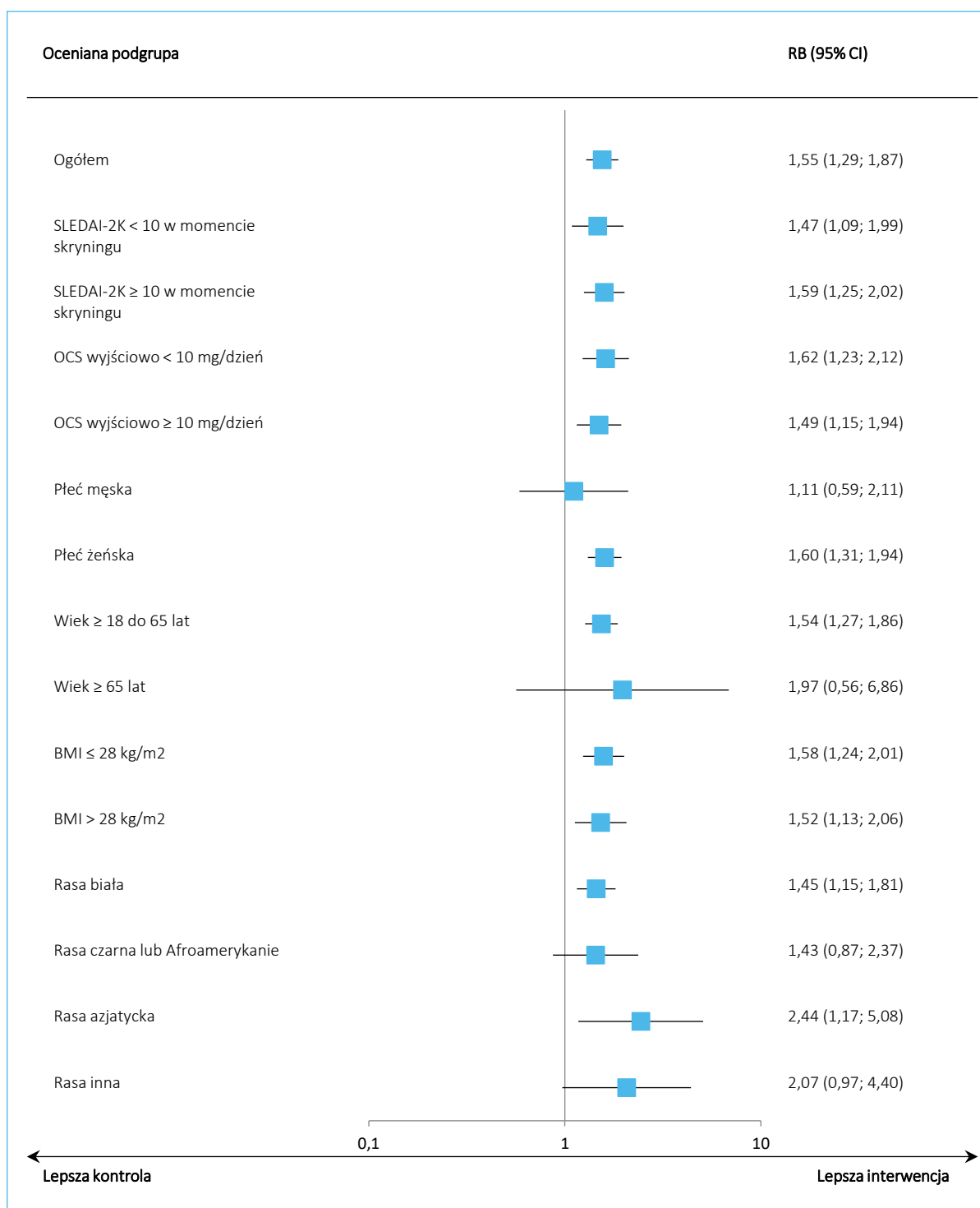
zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi BICLA w obu podgrupach wyróżnionych ze względu na wielkość wskaźnika BMI (powyżej lub równy i mniejszy niż 28 kg/m²).

Ogółem, zintegrowana analiza wyników badań *TULIP-1* i *TULIP-2* przedstawiona w publikacji *Vital 2022* w większości podgrup była zgodna z danymi pochodzącymi wyłącznie z próby *TULIP-2*. Podobnie zaobserwowano istotne różnice we wszystkich wymienionych powyżej podgrupach (nie przedstawiono jedynie wyników dla pochodzenia etnicznego), a dodatkowo stwierdzono je także w przypadku pacjentów z punktacją SLEDAI mniejszą niż 10 w momencie skryningu, stosujących wyjściowo co najmniej 10 mg OCS dziennie, osób rasy białej, regionu Europy, Ameryki Łacińskiej i USA/Kanady oraz pacjentów z początkiem choroby w wieku dorosłym.

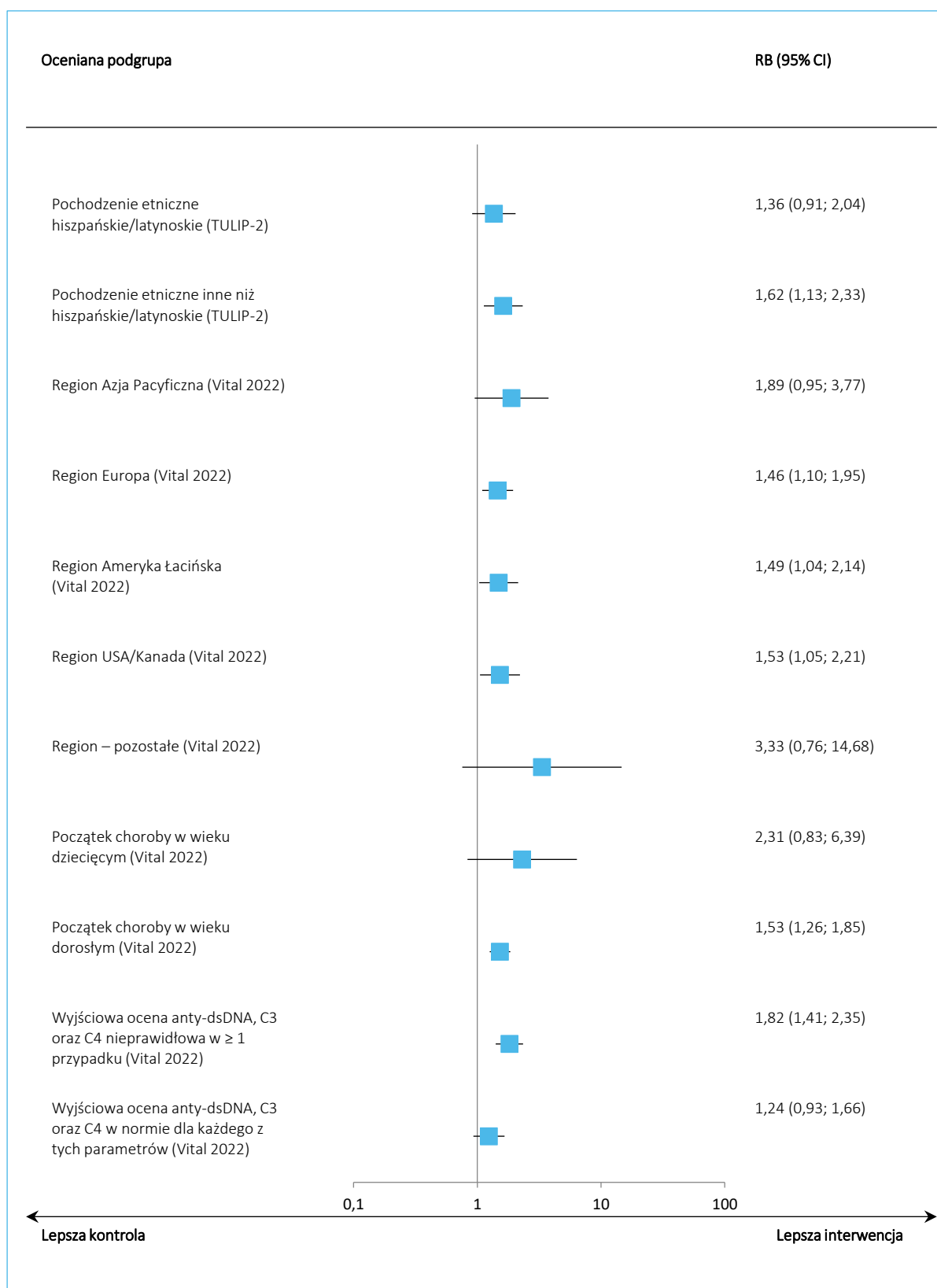
Zgodnie z danymi przedstawionymi w pracy *Kalunian 2021* zwiększone prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wg BICLA u chorych leczonych anifrolumabem, w porównaniu do placebo, w populacji połączonych badań *TULIP-1* i *TULIP-2* obserwowano zarówno w podgrupie chorych z chorobą trwającą powyżej 2 lat, jak i wśród chorych nowo zdiagnozowanych (≤ 2 lata od rozpoznania); przy czym – z uwagi na małą liczebność podgrupy – różnica wśród chorych z nowym rozpoznaniem TRU nie spełniła kryterium istotności statystycznej.

Wyniki analizy w podgrupach dodatkowo przedstawiono na wykresach poniżej.

Wykres 6. Względna korzyść (RB) wystąpienia odpowiedzi według kryteriów BICLA po 52 tyg., połączona analiza prób TULIP-1 i TULIP-2 (publikacja Vital 2022) – analiza podgrup.



Wykres 7. Względna korzyść (RB) wystąpienia odpowiedzi według kryteriów BICLA po 52 tyg., połączona analiza prób TULIP-1 i TULIP-2 (publikacja Vital 2022); badanie TULIP-2 – analiza podgrup.



Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

5.4.1.2 Analiza poszczególnych komponentów odpowiedzi BICLA

Informacje o liczbie oraz odsetku pacjentów, którzy spełnili poszczególne kryteria składające się na odpowiedź BICLA, odnaleziono w dokumencie *EPAR 2022*, opublikowanym przez Europejską Agencję Leków (EMA) i zawierającym ocenę anifrolumabu w leczeniu pacjentów z układowym toczeniem rumieniowatym.

Tabela 22. Poszczególne komponenty składające się na odpowiedź według kryteriów BICLA; badania *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*, dokument *EPAR 2022*.

Badanie	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Poprawa wyniku skali BILAG-2004				
<i>MUSE</i>	53/99 (53,5%)	26/101 (25,7%)	2,08 (1,42; 3,04) p = 0,0002	0,28 (0,15; 0,41) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001
<i>TULIP-1</i>	85/180 (47,2%)	58/184 (31,5%)	1,50 (1,15; 1,95) p = 0,0026	0,16 (0,06; 0,26) NNT = 7 (4; 18) p = 0,0019
<i>TULIP-2</i>	88/180 (48,9%)	59/182 (32,4%)	1,51 (1,17; 1,95) p = 0,0018	0,16 (0,06; 0,26) NNT = 7 (4; 16) p = 0,0012
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,3184, I ² = 12,6%	226/459 (49,2%)	143/467 (30,6%)	1,61 (1,36; 1,90) p < 0,0001	0,19 (0,12; 0,25) NNT = 6 (5; 9); p < 0,0001
Brak pogorszenia wyniku skali SLEDAI-2K				
<i>MUSE</i>	73/99 (73,7%)	60/101 (59,4%)	1,24 (1,02; 1,52) p = 0,0338	0,14 (0,01; 0,27) NNT = 7 (4; 71) p = 0,0297
<i>TULIP-1</i>	121/180 (67,2%)	104/184 (56,5%)	1,19 (1,01; 1,40) p = 0,0367	0,11 (0,01; 0,21) NNT = 10 (5; 128) p = 0,0344
<i>TULIP-2</i>	122/180 (67,8%)	94/182 (51,7%)	1,31 (1,10; 1,56) p = 0,0021	0,16 (0,06; 0,26) NNT = 7 (4; 17) p = 0,0015
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,7184, I ² = 0,0%	316/459 (68,8%)	258/467 (55,2%)	1,25 (1,13; 1,38) p < 0,0001	0,14 (0,07; 0,20) NNT = 8 (6; 14); p < 0,0001
Brak pogorszenia oceny PGA				
<i>MUSE</i>	76/99 (76,8%)	61/101 (60,4%)	1,27 (1,05; 1,54) p = 0,0141	0,16 (0,04; 0,29) NNT = 7 (4; 27) p = 0,0112
<i>TULIP-1</i>	117/180 (65,0%)	105/184 (57,1%)	1,14 (0,97; 1,34) p = 0,1218	0,08 (-0,02; 0,18) p = 0,1194

Badanie	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>TULIP-2</i>	122/180 (67,8%)	95/182 (52,2%)	1,30 (1,09; 1,54) p = 0,0029	0,16 (0,06; 0,26) NNT = 7 (4; 18) p = 0,0022
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,5146, I ² = 0,0%	315/459 (68,6%)	261/467 (55,9%)	1,23 (1,11; 1,36) p < 0,0001	0,13 (0,07; 0,19) NNT = 8 (6; 16); p < 0,0001
Brak zakończenia leczenia ocenianym lekiem				
<i>MUSE</i>	87/99 (87,9%)	70/101 (69,3%)	1,27 (1,09; 1,47) p = 0,0018	0,19 (0,08; 0,30) NNT = 6 (4; 14) p = 0,0010
<i>TULIP-1</i>	145/180 (80,6%)	146/184 (79,4%)	1,02 (0,92; 1,13) p = 0,7735	0,01 (-0,07; 0,09) p = 0,7735
<i>TULIP-2</i>	153/180 (85,0%)	130/182 (71,4%)	1,19 (1,07; 1,33) p = 0,0020	0,14 (0,05; 0,22) NNT = 8 (5; 20) p = 0,0015
Wynik metaanalizy ran- dom; p = 0,0258, I ² = 72,7%	385/459 (83,9%)	346/467 (74,1%)	1,14 (1,00; 1,31) p = 0,0444	0,11 (0,01; 0,21) NNT = 10 (5; 182); p = 0,0388
Brak użycia niedozwolonych leków (powyżej progu dopuszczonego protokołem)				
<i>MUSE</i>	81/99 (81,8%)	86/101 (85,2%)	0,96 (0,85; 1,09) p = 0,5267	-0,03 (-0,14; 0,07) p = 0,5257
<i>TULIP-1</i>	140/180 (77,8%)	128/184 (69,6%)	1,12 (0,99; 1,26) p = 0,0764	0,08 (-0,01; 0,17) p = 0,0739
<i>TULIP-2</i>	144/180 (80,0%)	123/182 (67,6%)	1,18 (1,05; 1,34) p = 0,0078	0,12 (0,03; 0,21) NNT = 9 (5; 29) p = 0,0066
Wynik metaanalizy ran- dom; p = 0,0485, I ² = 67,0%	365/459 (79,5%)	337/467 (72,2%)	1,08 (0,96; 1,23) p = 0,2072	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,1821

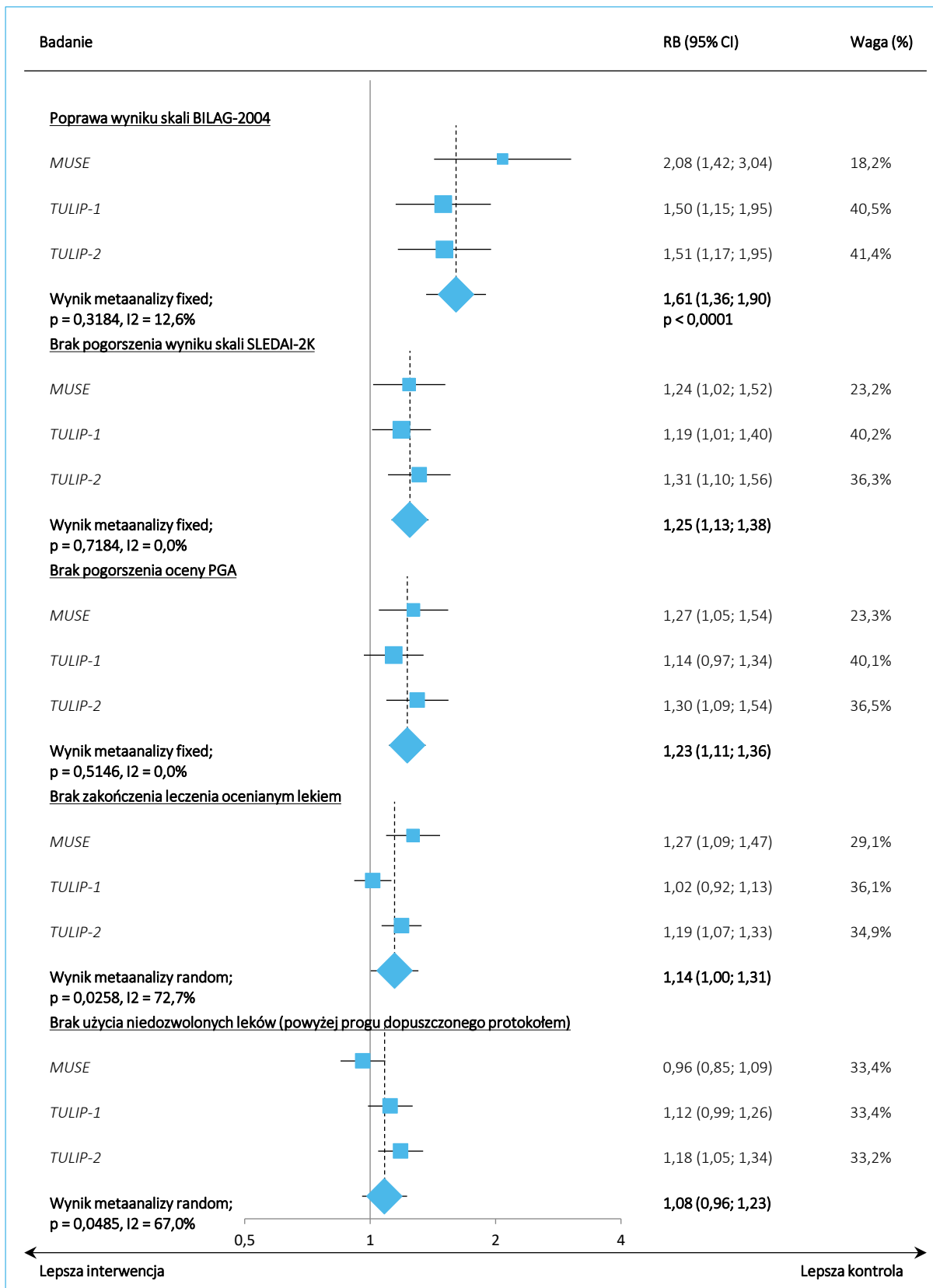
Ogółem, w każdym analizowanym badaniu odsetek pacjentów spełniających kryteria danego komponentu składającego się na odpowiedź BICLA był liczbowo wyższy w grupie anifrolumabu, w porównaniu do grupy placebo. W większości z tych komponentów, przeprowadzone metaanalizy wskazywały na istotny, korzystny efekt anifrolumabu i w większości wykonanych porównań użyto modelu efektów stałych (*fixed*). Jedynie w przypadku dwóch komponentów – braku zakończenia leczenia ocenianym lekiem oraz braku użycia niedozwolonych protokołem leków obserwowano istotną heterogeniczność danych, przez co preferowanym modelem obliczeń był model efektów losowych (*random*).

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz podsumowano na wykresie poniżej.

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Wykres 8. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania poszczególnych składowych odpowiedzi BICLA, badania MUSE, TULIP-1 oraz TULIP-2, dane z EPAR 2022.



Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

5.4.1.3 Odpowiedź BICLA wraz z wystąpieniem dodatkowych punktów końcowych

W dokumencie *EPAR 2022* przedstawiono dodatkową analizę, w której rozpatrywano uzyskanie jednocześnie odpowiedzi BICLA oraz dodatkowych punktów końcowych: trwałego zmniejszenia dawki OCS (w podgrupie pacjentów z wyjściową dawką OCS ≥ 10 , utrzymanie definiowano przez uzyskanie zmniejszenia dawki OCS $\leq 7,5$ mg/dzień w 40 tygodniu, utrzymujące się do 52 tygodnia), brak zaostżeń (*flares*) po 12 tygodniu badania, oraz uzyskania odpowiedzi SRI4 – w analizie rozpatrywano różne kombinacje odpowiedzi BICLA oraz tych punktów końcowych. Dane dotyczące liczebności chorych, u których odnotowano zarówno odpowiedź BICLA, jak i odpowiedź SRI4 zidentyfikowano także w publikacji *Bruce 2022b*. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Odpowiedź według kryteriów BICLA wraz ze spełnieniem dodatkowych kryteriów; badania *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*; dokument *EPAR 2022*.

Badanie	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	MD (95% CI) [p.p.] p
Odpowiedź BICLA + trwałe zmniejszenie dawki OCS					
<i>MUSE</i>	22/99 (22,2%)	9/101 (8,9%)	2,49 (1,21; 5,15) p = 0,0134	0,13 (0,03; 0,23) NNT = 8 (5; 30) p = 0,0084	15,4 (4,2; 26,6) p = 0,007
<i>TULIP-1</i>	77/180 (42,8%)	48/184 (26,1%)	1,64 (1,22; 2,20) p = 0,0011	0,17 (0,07; 0,26) NNT = 6 (4; 15) p = 0,0007	16,8 (7,1; 26,4) p < 0,001
<i>TULIP-2</i>	77/180 (42,8%)	49/182 (26,9%)	1,59 (1,19; 2,13) p = 0,0020	0,16 (0,06; 0,26) NNT = 7 (4; 17) p = 0,0013	16,0 (6,3; 25,8) p = 0,001
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,5177, I ² = 0,0%	176/459 (38,3%)	106/467 (22,7%)	1,69 (1,38; 2,06) p < 0,0001	0,16 (0,10; 0,21) NNT = 7 (5; 11); p < 0,0001	-
Odpowiedź BICLA + brak zaostżeń po 12 tygodniu leczenia					
<i>MUSE</i>	45/99 (45,5%)	21/101 (20,8%)	2,19 (1,41; 3,39) p = 0,0005	0,25 (0,12; 0,37) NNT = 5 (3; 9) p = 0,0001	25,6 (12,8; 38,5) p < 0,001
<i>TULIP-1</i>	70/180 (38,9%)	39/184 (21,2%)	1,83 (1,31; 2,56) p = 0,0004	0,18 (0,08; 0,27) NNT = 6 (4; 12) p = 0,0002	17,3 (8,0; 26,7) p < 0,001
<i>TULIP-2</i>	75/180 (41,7%)	43/182 (23,6%)	1,76 (1,29; 2,41) p = 0,0004	0,18 (0,09; 0,28) NNT = 6 (4; 12) p = 0,0002	18,0 (8,4; 27,6) p < 0,001
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,7275, I ² = 0,0%	190/459 (41,4%)	103/467 (22,1%)	1,88 (1,53; 2,30) p < 0,0001	0,19 (0,13; 0,25) NNT = 6 (4; 8); p < 0,0001	-

Badanie	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	MD (95% CI) [p.p.] p
Odpowiedź BICLA + trwałe zmniejszenie dawki OCS + brak zaostżeń po 12 tygodniu leczenia					
<i>MUSE</i>	21/99 (21,2%)	8/101 (7,9%)	2,68 (1,25; 5,76) p = 0,0117	0,13 (0,04; 0,23) NNT = 8 (5; 28) p = 0,0068	15,3 (4,3; 26,3) p = 0,006
<i>TULIP-1</i>	63/180 (35,0%)	33/184 (17,9%)	1,95 (1,35; 2,82) p = 0,0004	0,17 (0,08; 0,26) NNT = 6 (4; 13) p = 0,0002	17,2 (8,1; 26,3) p < 0,001
<i>TULIP-2</i>	69/180 (38,3%)	35/182 (19,2%)	1,99 (1,40; 2,83) p = 0,0001	0,19 (0,10; 0,28) NNT = 6 (4; 11) p < 0,0001	19,3 (10,0; 28,6) p < 0,001
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,7558, I ² = 0,0%	153/459 (33,3%)	76/467 (16,3%)	2,05 (1,61; 2,61) p < 0,0001	0,17 (0,12; 0,22) NNT = 6 (5; 9); p < 0,0001	-
Odpowiedź BICLA + odpowiedź SRI4					
<i>MUSE</i>	48/99 (48,5%)	21/101 (20,8%)	2,33 (1,51; 3,59) p = 0,0001	0,28 (0,15; 0,40) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	28,3 (15,4; 41,3) [^] p < 0,001
<i>TULIP-1</i>	76/180 (42,2%)	51/184 (27,7%)	1,52 (1,14; 2,03) p = 0,0043	0,15 (0,05; 0,24) NNT = 7 (5; 21) p = 0,0033	14,3 (4,6; 24,0) p = 0,004
<i>TULIP-2</i>	78/180 (43,3%)	48/182 (26,4%)	1,64 (1,22; 2,21) p = 0,0010	0,17 (0,07; 0,27) NNT = 6 (4; 14) p = 0,0006	16,9 (7,2; 26,7) p < 0,001
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,2628, I ² = 25,2%	202/459 (44,0%)	120/467 (25,7%)	1,71 (1,42; 2,06) p < 0,0001	0,18 (0,12; 0,24) NNT = 6 (5; 9); p < 0,0001	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] wynik w tabeli podano za *EPAR 2022*; w publikacji *Bruce 2022b* podano zbliżone, lecz nieco inne dane liczbowe dla tej samej różnicy: 27,7% (95% CI: 15,7%; 41,5%), p < 0,001.

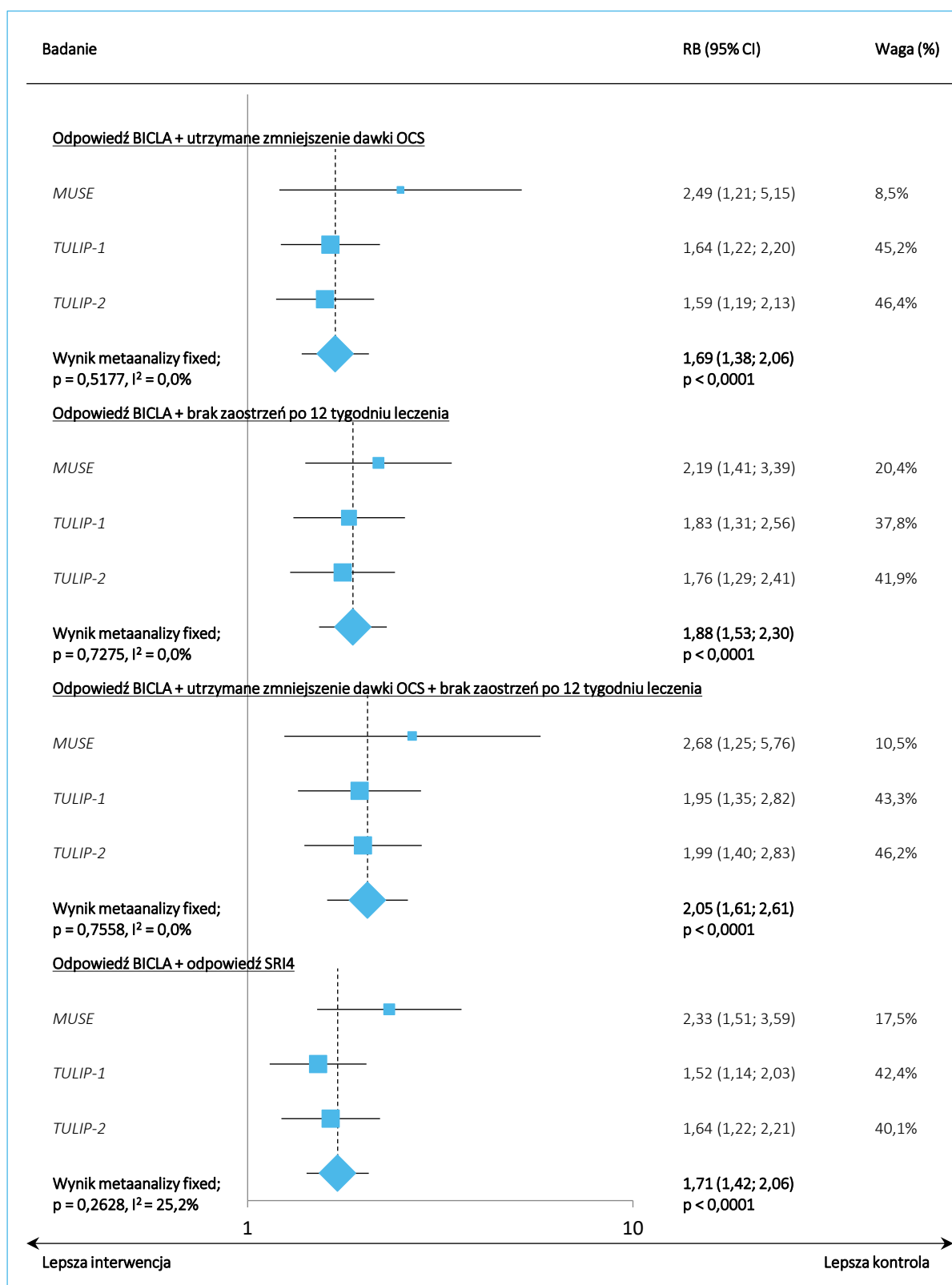
W każdym analizowanym przypadku, w obu rozpatrywanych badaniach obserwowano istotne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi BICLA oraz dodatkowego punktu końcowego, co potwierdzały przeprowadzone metaanalizy – zostały one wykonane przy wykorzystaniu modelu efektów stałych (*fixed*), z uwagi na nieistotną heterogeniczność. W szczególności, prawdopodobieństwo uzyskania najbardziej restrykcyjnych kryteriów – jednoczesnego uzyskania odpowiedzi BICLA, utrzymującego się zmniejszenia OCS oraz braku zaostżeń choroby po 12 tygodniu leczenia było ponad 2-krotnie wyższe u pacjentów otrzymujących anifrolumab, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo, RB = 2,05 (95% CI: 1,61; 2,61), p < 0,0001, NNT = 6 (95% CI: 5; 9).

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz podsumowano na wykresach poniżej.

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Wykres 9. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi BICLA oraz dodatkowych punktów końcowych, badania MUSE, TULIP-1 oraz TULIP-2, dane z EPAR 2022.



Ponadto w publikacji *Bruce 2022b* podano dodatkowe dane dotyczące zgodności wyników oceny odpowiedzi wg kryteriów BICLA i SRI4 w badaniach *TULIP-1*, *TULIP-2* i *MUSE*. Zgodność wyników oceny wg BICLA i SRI4, tj. wyniki dodatnie BICLA i SRI4 lub wyniki ujemne BICLA i SRI4 stwierdzono w przypadku 85,4% pacjentów w badaniu *TULIP-1*; 83,7% pacjentów w badaniu *TULIP-2* i 78,0% chorych w badaniu *MUSE*. Obliczony przez autorów cytowanej pracy współczynnik zgodności sędziów kompetentnych kappa wynosił 0,7 ($p < 0,001$) w przypadku badań *TULIP-1* i *TULIP-2* oraz 0,6 ($p < 0,001$) w badaniu *MUSE*. Obserwowane wzorce niezgodności wyników oceny odpowiedzi pomiędzy kryteriami BICLA i SRI4 były zbliżone pomiędzy grupami leczonymi anifrolumabem a grupami kontrolnymi, otrzymującymi placebo w badaniach *TULIP-2* i *MUSE*, natomiast w badaniu *TULIP-1* odnotowano wyższy odsetek chorych z odpowiedzią wg BICLA, którzy jednocześnie nie spełnili kryteriów odpowiedzi SRI4 w grupie placebo ($n = 28$; 15,2%) niż w grupie anifrolumabu ($n = 12$; 6,7%) – co spowodowało obniżenie różnicy pomiędzy grupami w ocenie odpowiedzi wg SRI4 o –8,5 p.p. W analizie przyczyn rozbieżności pomiędzy wynikiem odpowiedzi wg BICLA i SRI4 w badaniu *TULIP-1* autorzy pracy *Bruce 2022b* wskazują, że za uzyskanie odpowiedzi wg SRI4 w tej podgrupie chorych najczęściej odpowiadało ustąpienie zapalenia stawów (poprawa o ≥ 4 punkty), przy jednocześnie przeciętnie niższej wyjściowej liczbie zajętych stawów u chorych z rozbieżnymi wynikami w grupie placebo, w porównaniu do grupy anifrolumabu – co ułatwiało uzyskanie odpowiedzi SLEDAI-2K (uwzględnionej w kryteriach SRI) w grupie placebo. Ponadto miejscowe manifestacje kliniczne choroby, które pozostały, pomimo poprawy objawów ze strony stawów (głównie rumień), odpowiadały za większość przypadków stwierdzenia u tych samych pacjentów odpowiedzi na leczenie wg SRI4 i braku odpowiedzi wg BICLA. Zwrócono także uwagę na niższy, w grupie placebo, odsetek pacjentów, u których udało się osiągnąć zakładaną redukcję dawki glikokortykosteroidów (prawdopodobnie wynikającą z różnic w praktyce klinicznej pomiędzy regionami – w grupie placebo odnotowano wyższy udział pacjentów z Europy Wschodniej), co przy niższej liczbie zajętych stawów mogło spowodować zwiększenie odsetka odpowiedzi wg SRI4 wśród chorych otrzymujących placebo. Definicja odpowiedzi wg BICLA wykazywała mniejszą wrażliwość na wyjściowe niezbalansowanie grup pod względem liczby zajętych stawów, ze względu na wymóg wystąpienia co najmniej częściowej odpowiedzi w każdej z ocenianych domen, w której wyjściowo stwierdzono umiarkowane lub ciężkie nasilenie objawów.

5.4.1.4 Czas do utrzymującej się odpowiedzi BICLA

Informacje odnośnie czasu do wystąpienia utrzymującej się odpowiedzi według BICLA (czasu do pierwszej wizyty, na której stwierdzono odpowiedź BICLA, która została następnie utrzymana do 52 tygodnia

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

badania) przedstawiono w badaniu *TULIP-2*, natomiast analogiczne informacje dla badań *MUSE* oraz *TULIP-1* odnaleziono w dokumencie *EPAR 2022*. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 24. Czas do wystąpienia utrzymującej się odpowiedzi BICLA, badania *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*; dokument *EPAR 2022*.

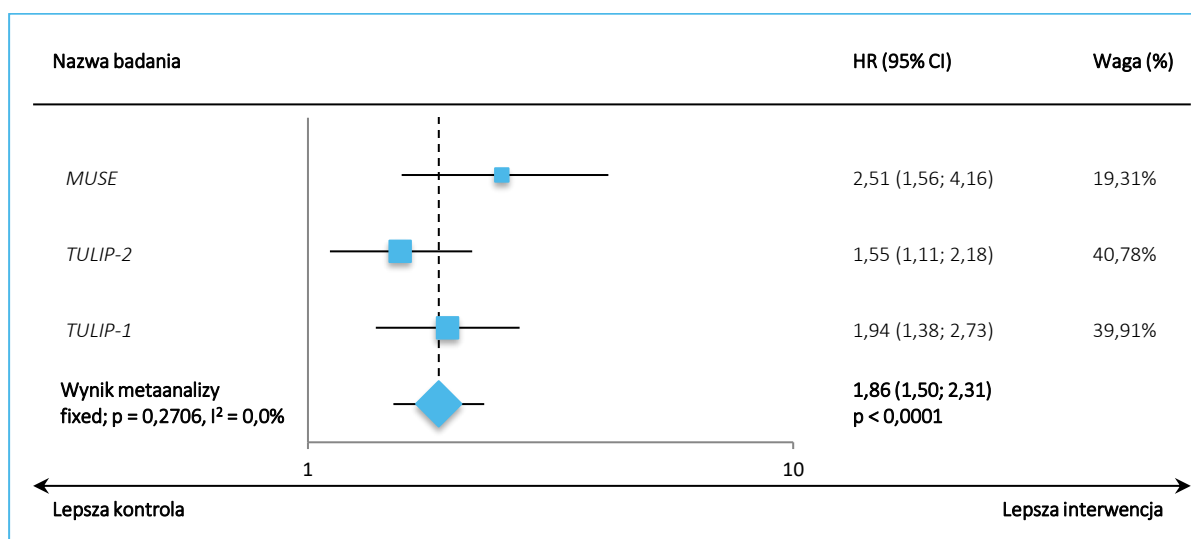
Badanie	HR (95% CI), ANI vs PBO
<i>MUSE</i> [^]	2,51 (1,56; 4,16)
<i>TULIP-1</i> [^]	1,94 (1,38; 2,73)
<i>TULIP-2</i>	1,55 (1,11; 2,18)
Wynik metaanalizy fixed; $p = 0,2706$, $I^2 = 0,0\%$ (metaanaliza odwrotnych wariacji)	1,86 (1,50; 2,31); $p < 0,0001$

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z dokumentu *EPAR 2022*.

W każdym z badań prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie według BICLA, która utrzymywała się następnie do końca okresu obserwacji (52 tygodnia) było istotnie wyższe po zastosowaniu anifrolumabu, w porównaniu do placebo. Metaanaliza tych danych również wskazywała na istotny efekt: HR = 1,86 (95% CI: 1,50; 2,31), $p < 0,0001$ – w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych, z uwagi na nieistotną heterogeniczność analizowanych danych ($p = 0,2706$). Wyniki obliczeń podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 10. Czas do wystąpienia utrzymującej się odpowiedzi BICLA, badania *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*; dokument *EPAR 2022*.



5.4.2 Odpowiedź na leczenie SRI (*SLE responder index*)

Odpowiedź na leczenie według wskaźnika SRI (ang. *SLE Responder Index*) raportowano w badaniach *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*. Wyróżniono kilka możliwych stopni odpowiedzi, od SRI4 do SRI8.

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Odpowiedź SRI4 zdefiniowano jako zmniejszenie o ≥ 4 punkty wyniku skali SLEDAI-2K, brak nowych wyników w domenie A skali BILAG 2004 oraz brak > 1 nowego wyniku w domenie B tej skali oraz brak pogorszenia w ogólnej ocenie lekarskiej (PGA, ang. *physician's global assessment*) o więcej niż 0,3 punktu – w badaniach *TULIP-1* oraz *TULIP-2* definicja dodatkowo obejmowała brak przerwania leczenia ocenianym lekiem oraz niestosowanie dodatkowych leków poza ustalonymi protokołem. Pozostałe stopnie odpowiedzi (SRI 5-8) były definiowane analogicznie jak SRI4, z innym progmem zmniejszenia wyniku skali SLEDAI-2K (odpowiednio 5, 6, 7 lub 8 dla SRI5, SRI6, SRI7 oraz SRI8).

Odpowiedź SRI wymaga pełnego ustąpienia objawów w określonym obszarze, by zarejestrować zmianę (nie uwzględnia częściowej poprawy). Poprawa natomiast nie jest konieczna we wszystkich narządach z ciężką lub umiarkowaną aktywnością choroby jak w odpowiedzi BICLA.

Wyniki umożliwiające wykonanie metaanalizy danych z uwzględnionych badań oraz wyniki połączonej analizy prób *TULIP-1* i *TULIP-2* (*publikacja Vital 2022*) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Odpowiedź według wskaźnika SRI; badania *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*.

Badanie	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt w badaniu
SRI4, ocena w 52 tygodniu					
<i>MUSE</i>	51/99 (51,5%)	26/102 (25,5%)	2,02 (1,38; 2,96) p = 0,0003	0,26 (0,13; 0,39) NNT = 4 (3; 8) p < 0,0001	OR = 3,08 (90% CI: 1,86; 5,09) p < 0,001
<i>TULIP-1</i>	65/180 (36,1%)	74/184 (40,2%)	0,90 (0,69; 1,17) p = 0,4209	-0,04 (-0,14; 0,06) p = 0,4196	MD = -4,20 (95% CI: -14,20; 5,80) p = 0,4120
<i>TULIP-2</i>	100/180 (55,6%)	68/182 (37,4%)	1,49 (1,18; 1,87) p = 0,0007	0,18 (0,08; 0,28) NNT = 6 (4; 13) p = 0,0004	MD = 18,20 (95% CI: 8,10; 28,30) p = 0,0010
Połączona analiza <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (<i>Vital 2022</i>)	188/360 (52,2%)	147/366 (40,1%)	1,30 (1,11; 1,52) p = 0,0012	0,12 (0,05; 0,19) NNT = 9 (6; 21) p = 0,0010	RD = 12,1 (95% CI: 4,9; 19,3) p < 0,001
Wynik metaanalizy random; p = 0,0009, I ² = 85,8%			1,37 (0,89; 2,12) p = 0,1551	0,13 (-0,05; 0,31) p = 0,1503	-
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,0009, I ² = 85,8%	216/459 (47,1%)	168/468 (35,9%)	1,31 (1,12; 1,53) p = 0,0007	0,11 (0,05; 0,17) NNT = 9 (6; 21) p = 0,0005	-
SRI5, ocena w 52 tygodniu					
<i>MUSE</i>	49/99 (49,5%)	30/102 (29,4%)	1,68 (1,17; 2,41) p = 0,0047	0,20 (0,07; 0,33) NNT = 5 (4; 15) p = 0,0029	OR = 2,47 (90 CI: 1,51; 4,06) p = 0,003

Badanie	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt w badaniu
TULIP-1	54/179 (30,2%)	55/184 (29,9%)	1,01 (0,74; 1,38) p = 0,9542	0,00 (-0,09; 0,10) p = 0,9542	MD = 0,00 (95% CI: -9,50; 9,60)
TULIP-2	79/180 (43,9%)	51/181 (28,2%)	1,56 (1,17; 2,07) p = 0,0023	0,16 (0,06; 0,25) NNT = 7 (4; 17) p = 0,0016	MD = 15,90 (95% CI: 6,10; 25,80) p = 0,0020
Wynik metaanalizy random; p = 0,0588, I ² = 64,7%			1,38 (1,01; 1,88) p = 0,0427	0,12 (-0,01; 0,24) p = 0,0614	-
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,0588, I ² = 64,7%	182/458 (39,7%)	136/467 (29,1%)	1,36 (1,14; 1,64) p = 0,0008	0,11 (0,05; 0,17) NNT = 10 (7; 22) p = 0,0006	-
SRI6, ocena w 52 tygodniu					
MUSE	49/99 (49,5%)	29/102 (28,4%)	1,74 (1,21; 2,51) p = 0,0030	0,21 (0,08; 0,34) NNT = 5 (3; 13) p = 0,0017	OR = 2,58 (90% CI: 1,57; 4,23) p = 0,002
TULIP-1	51/179 (28,5%)	55/184 (29,9%)	0,95 (0,69; 1,31) p = 0,7694	-0,01 (-0,11; 0,08) p = 0,7693	MD = -1,60 (95% CI: -11,10; 7,80)
TULIP-2	79/180 (43,9%)	48/181 (26,5%)	1,65 (1,23; 2,22) p = 0,0008	0,17 (0,08; 0,27) NNT = 6 (4; 14) p = 0,0004	MD = 17,60 (95% CI: 7,80; 27,30) p = 0,0010
Wynik metaanalizy random; p = 0,0172, I ² = 75,4%			1,40 (0,96; 2,04) p = 0,0843	0,12 (-0,02; 0,26) p = 0,0980	-
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,0172, I ² = 75,4%	179/458 (39,1%)	132/467 (28,3%)	1,38 (1,15; 1,66) p = 0,0006	0,11 (0,05; 0,17) NNT = 10 (6; 21) p = 0,0004	-
SRI7, ocena w 52 tygodniu					
MUSE	33/90 (36,7%)	16/93 (17,2%)	2,13 (1,26; 3,59) p = 0,0045	0,19 (0,07; 0,32) NNT = 6 (4; 15) p = 0,0024	OR = 2,83 (90% CI: 1,58; 5,07) p = 0,003
TULIP-1	37/173 (21,4%)	29/176 (16,5%)	1,30 (0,84; 2,01) p = 0,2437	0,05 (-0,03; 0,13) p = 0,2410	MD = 5,10 (95% CI: -3,70; 13,80)
TULIP-2	56/167 (33,5%)	34/169 (20,1%)	1,67 (1,15; 2,41) p = 0,0066	0,13 (0,04; 0,23) NNT = 8 (5; 25) p = 0,0050	MD = 13,60 (95% CI: 4,00; 23,20) p = 0,0060
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,3563, I ² = 3,1%	126/430 (29,3%)	79/438 (18,0%)	1,62 (1,27; 2,08) p = 0,0001	0,11 (0,06; 0,17) NNT = 9 (6; 18); p < 0,0001	-
SRI8, ocena w 52 tygodniu					
MUSE	32/90 (35,6%)	16/92 (17,4%)	2,04 (1,21; 3,46) p = 0,0076	0,18 (0,06; 0,31) NNT = 6 (4; 18) p = 0,0046	OR = 2,67 (90% CI: 1,49; 4,80) p = 0,006
TULIP-1	36/173 (20,8%)	26/174 (14,9%)	1,39 (0,88; 2,20) p = 0,1568	0,06 (-0,02; 0,14) p = 0,1527	MD = 6,10 (95% CI: -2,50; 14,70)

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Badanie	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt w badaniu
<i>TULIP-2</i>	50/166 (30,1%)	33/167 (19,8%)	1,52 (1,04; 2,24) p = 0,0312	0,10 (0,01; 0,20) NNT = 10 (6; 89) p = 0,0278	MD = 10,70 (95% CI: 1,20; 20,20) p = 0,0300
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,5357, I ² = 0,0%	118/429 (27,5%)	75/433 (17,3%)	1,59 (1,23; 2,05) p = 0,0004	0,10 (0,05; 0,16) NNT = 10 (7; 22); p = 0,0003	-
SRI4, ocena w 52 tygodniu, podgrupa z wysoką ekspresją genów sygnatury genowej IFN (IFNSG)					
<i>MUSE</i>	39/75 (52,0%)	15/76 (19,7%)	2,63 (1,59; 4,36) p = 0,0002	0,32 (0,18; 0,47) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	OR = 4,30 (90% CI: 2,34; 7,91) p < 0,001
<i>TULIP-1</i>	53/148 (35,8%)	59/151 (39,1%)	0,92 (0,68; 1,23) p = 0,5606	-0,03 (-0,14; 0,08) p = 0,5598	MD = -3,4 (95% CI: -14,4; 7,9) p = 0,549
Wynik metaanalizy random; p = 0,0003, I ² = 92,2%	92/223 (41,3%)	74/227 (32,6%)	1,52 (0,54; 4,31) p = 0,4286	0,14 (-0,21; 0,49) p = 0,4255	-

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, w znacznej większości przypadków obserwowano liczbowe zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi SRI w każdej rozpatrywanej kategorii (SRI4-8) po zastosowaniu anifrolumabu w porównaniu do zastosowania placebo, ale wyniki poszczególnych badań nie zawsze uzyskiwały próg istotności statystycznej (uwzględniając zastosowanie modelu *random* w metaanalizie, ze względu na znamienne heterogeniczność generowaną przez badanie *TULIP-1*).

Wyniki połączonej analizy prób *TULIP-1* i *TULIP-2* wskazywały na istotne zwiększenie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź SRI4 w grupie ANI względem PBO, RB = 1,30 (95% CI: 1,11; 1,52), p = 0,0012, NNT = 9 (95% CI: 6; 21).

Metaanaliza prawdopodobieństwa odpowiedzi SRI4 wskazywała na jego zwiększenie w grupie anifrolumabu, ale wyniki nie przekroczyły progu znamienności statystycznej: RB = 1,37 (95% CI: 0,89; 2,12), p = 0,1551 – obliczenia wykonano w modelu efektów losowych, z uwagi na odnotowanie istotnej heterogeniczności analizowanych danych (p = 0,0003, I² = 92,2%). Podobnie, nie stwierdzono istotnych statycznie różnic w wyniku metaanaliz odpowiedzi SRI5 oraz SRI6, odpowiednio RB = 1,38 (95% CI: 1,01; 1,88), p = 0,0427 oraz RB = 1,40 (95% CI: 0,96; 2,04), p = 0,0843 – w obliczeniach dla tych punktów końcowych również odnotowano istotną heterogeniczność analizowanych danych, odpowiednio p = 0,0588, I² = 64,7% oraz p = 0,0172, I² = 75,4%. Niemniej obliczenia wykonane za pomocą efektów stałych wskazywały na znamienne zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia tych punktów końcowych w grupie anifrolumabu – SRI4: RR = 1,31 (95% CI: 1,12; 1,53), p = 0,0007, NNT = 9 (95% CI: 6; 21); SRI5: RR = 1,36

Saphnelo™ (anifrolumab)

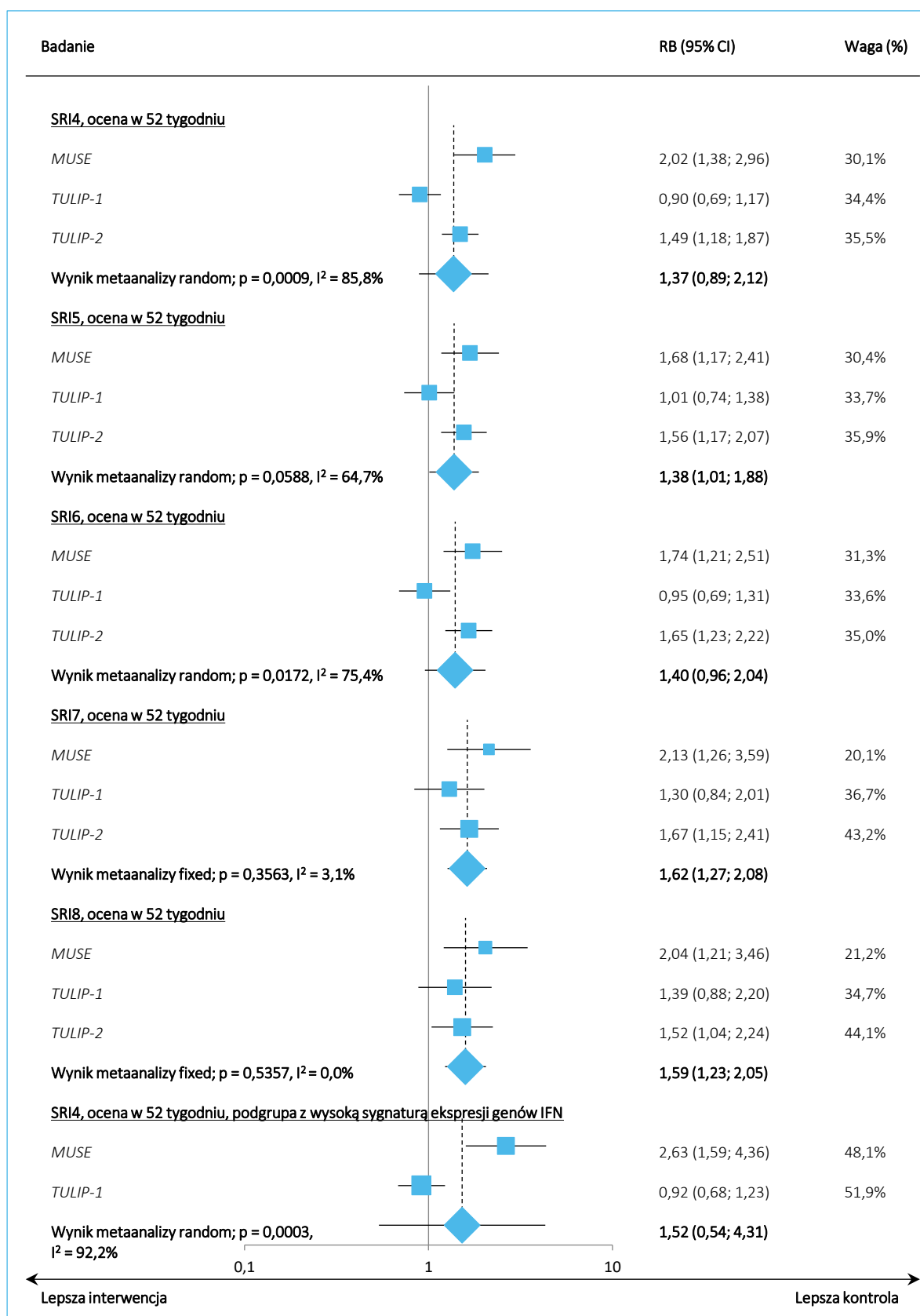
w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

(95% CI: 1,14; 1,64), $p = 0,0008$, NNT = 10 (95% CI: 7; 22) oraz SRI6: RR = 1,38 (95% CI: 1,15; 1,66), $p = 0,0006$, NNT = 10 (95% CI: 6; 21).

Ponadto w przypadku zastosowania bardziej restrykcyjnych kryteriów odpowiedzi – SRI7 oraz SRI8 (tzn. wymagających większej poprawy wyniku SLEDAI-2K) obserwowano istotne statystycznie różnice wskazujące na zwiększenie prawdopodobieństwa ich uzyskania po zastosowaniu anifrolumabu, odpowiednio RB = 1,62 (95% CI: 1,27; 2,08), $p = 0,0001$, NNT = 9 (95% CI: 6; 18) oraz RB = 1,59 (95% CI: 1,23; 2,05), $p = 0,0004$, NNT = 10 (95% CI: 7; 22). Metaanalizy te wykonano w oparciu o model efektów stałych (ang. *fixed*) z uwagi na nieistotną heterogeniczność danych (odpowiednio $p = 0,3563$, $I^2 = 3,1\%$ oraz $p = 0,5357$, $I^2 = 0,0\%$), co świadczy o większej spójności wyników badań w zakresie oceny SRI7 oraz SRI8.

Przeprowadzono również metaanalizę prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi SRI4 w podgrupie chorych z wysoką ekspresją genów sygnaturowych IFN – w ramach tej oceny nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami: RB = 1,52 (95% CI: 0,54; 4,31), $p = 0,4286$. Wyniki prowadzonych analiz podsumowano na wykresach poniżej.

Wykres 11. Korzyść względna (RB) wystąpienia odpowiedzi według SRI po 52 tyg., badania MUSE, TULIP-1 oraz TULIP-2.



Autorzy badania *MUSE* przedstawili również wyniki oceny SRI4 po 24 tygodniach obserwacji, a także w podgrupach wyróżnionych ze względu na sygnaturę ekspresji genów IFN oraz w podgrupie z wykluczeniem pacjentów uzyskujących docelowe zmniejszenie stosowania OCS – dane takie były prezentowane tylko w tym badaniu i nie pozwalały na wykonanie metaanaliz. Wyniki te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 26. Dodatkowe wyniki oceny odpowiedzi według wskaźnika SRI4; badanie *MUSE*.

Badanie	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt w badaniu
SRI4, ocena w 24 tygodniu					
<i>MUSE</i>	34/99 (34,3%)	18/102 (17,7%)	1,95 (1,18; 3,21) p = 0,0090	0,17 (0,05; 0,29) NNT = 6 (4; 21) p = 0,0061	OR = 2,38 (90% CI: 1,33; 4,26) p = 0,014
<i>MUSE</i> , populacja z wykluczeniem pacjentów uzyskujących docelowe zmniejszenie OCS	53/99 (53,5%)	41/102 (40,2%)	1,33 (0,99; 1,80) p = 0,0608	0,13 (0,00; 0,27) p = 0,0559	OR = 1,77 (90% CI: 1,10; 2,84) p = 0,047
SRI4, ocena w 24 tygodniu, podgrupa z wysoką ekspresją genów sygnatury genowej IFN					
<i>MUSE</i>	27/75 (36,0%)	10/76 (13,2%)	2,74 (1,43; 5,25) p = 0,0025	0,23 (0,10; 0,36) NNT = 5 (3; 11) p = 0,0007	OR = 3,55 (90% CI: 1,72; 7,32) p = 0,004
<i>MUSE</i> , populacja z wykluczeniem pacjentów uzyskujących docelowe zmniejszenie OCS	41/75 (54,7%)	29/76 (38,2%)	1,43 (1,01; 2,04) p = 0,0457	0,17 (0,01; 0,32) NNT = 7 (4; 123) p = 0,0392	OR = 2,03 (90% CI: 1,17; 3,52) p = 0,034
SRI4, w 24 tygodniu, podgrupa z niską ekspresją genów sygnatury genowej IFN					
<i>MUSE</i>	7/24 (29,2%)	8/26 (30,8%)	0,95 (0,41; 2,22) p = 0,9017	-0,02 (-0,27; 0,24) p = 0,9016	OR = 0,96 (90% CI: 0,34; 2,74) p = 0,946
<i>MUSE</i> , populacja z wykluczeniem pacjentów uzyskujących docelowe zmniejszenie OCS	12/24 (50,0%)	12/26 (46,2%)	1,08 (0,61; 1,93) p = 0,7856	0,04 (-0,24; 0,32) p = 0,7855	OR = 1,13 (90% CI: 0,44; 2,93) p = 0,832
SRI4, ocena w 52 tygodniu					
<i>MUSE</i> , populacja z wykluczeniem pacjentów uzyskujących docelowe zmniejszenie OCS	62/99 (62,6%)	41/102 (40,2%)	1,56 (1,18; 2,06) p = 0,0020	0,22 (0,09; 0,36) NNT = 5 (3; 12) p = 0,0011	OR = 2,66 (90% CI: 1,64; 4,31) p < 0,001
SRI4, ocena w 52 tygodniu, podgrupa z wysoką ekspresją genów sygnatury genowej IFN					
<i>MUSE</i> , populacja z wykluczeniem pacjentów	45/75 (60,0%)	27/76 (35,5%)	1,69 (1,18; 2,41) p = 0,0038	0,24 (0,09; 0,40) NNT = 5 (3; 12) p = 0,0019	OR = 2,98 (90% CI: 1,69; 5,24) p = 0,001

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Badanie	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt w badaniu
uzyskujących docelowe zmniejszenie OCS					
SRI4, ocena w 52 tygodniu, podgrupa z niską ekspresją genów sygnatury genowej IFN					
<i>MUSE</i>	12/24 (50,0%)	11/26 (42,3%)	1,18 (0,65; 2,16) p = 0,5861	0,08 (-0,20; 0,35) p = 0,5846	OR = 1,47 (90% CI: 0,55; 3,93) p = 0,514
<i>MUSE</i> , populacja z wykluczeniem pacjentów uzyskujących docelowe zmniejszenie OCS	17/24 (70,8%)	14/26 (53,9%)	1,32 (0,85; 2,04) p = 0,2207	0,17 (-0,09; 0,43) p = 0,2076	OR = 2,07 (90% CI: 0,77; 5,53) p = 0,225

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W okresie obserwacji 24 tygodni badania *MUSE* odnotowano istotne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi SRI4 po zastosowaniu anifrolumabu – efekt również był znamienny po wykluczeniu pacjentów uzyskujących docelowe zmniejszenie zużycia OCS, a także w podgrupie z wysoką ekspresją genów sygnatury genowej IFN. Z kolei, w podgrupie chorych z niską ekspresją genów sygnatury genowej IFN nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami, zarówno po 24 tygodniach, jak również po 52 tygodniach obserwacji.

5.4.2.1 Analiza w podgrupach wyróżnionych względem leczenia stosowanego wyjściowo

Analizę odpowiedzi SRI4 w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem wcześniejszego stosowania leków biologicznych przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Furie 2021a*. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 27. Odpowiedź SRI4; badania *TULIP-1* oraz *TULIP-2*; doniesienie *Furie 2021a*.

Oceniana podgrupa	ANI n/N (%*)	PBO n/N (%*)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Różnica odsetków [p.p.] (95% CI), p
Wcześniejsze leczenie biologiczne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 39/75 (52,0%) ▪ Częstość w modelu MH: 53,4% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 19/70 (27,1%) ▪ Częstość w modelu MH: 28,1% 	1,92 (1,23; 2,98) p = 0,0039	0,25 (0,09; 0,40) NNT = 5 (3; 11) p = 0,0015	25,3 (9,9; 40,7)
Brak wcześniejszego leczenia biologicznego	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 149/285 (52,3%) ▪ Częstość w modelu MH: 52,3% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 128/296 (43,2%) ▪ Częstość w modelu MH: 43,2% 	1,21 (1,02; 1,43) p = 0,0299	0,09 (0,01; 0,17) NNT = 12 (6; 106) p = 0,0286	9,1 (1,0; 17,2)

Niezależnie od tego, czy pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie biologiczne, czy nie stosowali takich terapii, anifrolumab istotnie zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi SRI4, choć efekt u pacjentów wymagających wcześniej stosowania leków biologicznych był większy: RB = 1,92 (95% CI:

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

1,23; 2,98), $p = 0,0039$, NNT = 12 (95% CI: 6; 106) wśród chorych otrzymujących wcześniej leczenie biologiczne oraz RB = 1,21 (95% CI: 1,02; 1,43), $p = 0,0299$, NNT = 12 (95% CI: 6; 106) w grupie chorych nie otrzymujących takiego leczenia.

5.4.2.2 Analiza w podgrupach wyróżnionych względem sygnatury genowej IFN

W publikacji *Vital 2022* przedstawiono wyniki połączonej analizy odpowiedzi według wskaźnika SRI4 w badaniach *TULIP-1* i *TULIP-2*. Podano wyniki dla całej populacji oraz w podgrupach wyróżnionych względem sygnatury genowej IFN. Ogółem obserwowano istotne zwiększenie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w grupie chorych stosujących anifrolumab, RB = 1,30 (95% CI: 1,11; 1,52), $p = 0,0012$, NNT = 9 (95% CI: 6; 21). Podobne zmiany stwierdzono wśród osób z wysoką ekspresją genów sygnatury genowej IFN, RB = 1,37 (95% CI: 1,15; 1,64), $p = 0,0004$, NNT = 7 (95% CI: 5; 15), natomiast w podgrupie z niską ekspresją odsetki w obu ramionach badań były zbliżone ($p = 0,9864$).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli oraz na wykresie poniżej.

Tabela 28. Odpowiedź według wskaźnika SRI4; połączona analiza badań *TULIP-1* oraz *TULIP-2* (publikacja *Vital 2022*).

Podgrupa	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RD (95% CI), p
Odpowiedź według wskaźnika SRI4, ocena w 52 tygodniu					
Ogółem	188/360 (52,2%)	147/366 (40,1%)	1,30 (1,11; 1,52) $p = 0,0012$	0,12 (0,05; 0,19) NNT = 9 (6; 21) $p = 0,0010$	12,1 (4,9; 19,3) $p < 0,001$
Wysoka ekspresja genów sygnatury genowej IFN	160/298 (53,7%)	118/302 (39,0%)	1,37 (1,15; 1,64) $p = 0,0004$	0,15 (0,07; 0,23) NNT = 7 (5; 15) $p = 0,0003$	14,7 (6,8; 22,6) $p < 0,001$
Niska ekspresja genów sygnatury genowej IFN	28/62 (45,2%)	29/64 (45,3%)	1,00 (0,68; 1,46) $p = 0,9864$	0,00 (-0,18; 0,17) $p = 0,9864$	-0,2 (-17,5; 17,2) $p = 0,986$

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.4.2.3 Analiza poszczególnych komponentów odpowiedzi SRI4

W dokumencie Europejskiej Agencji Leków poświęconym ocenie anifrolumabu w leczeniu układowego toczenia rumieniowatego (*EPAR 2022*) odnaleziono informacje odnośnie odsetka pacjentów spełniających poszczególne komponenty składające się na odpowiedź SRI4. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Tabela 29. Analiza poszczególnych komponentów odpowiedzi SRI4; badania TULIP-1 oraz TULIP-2 (dane z EPAR 2022).

Badanie	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
≥ 4 punktowe zmniejszenie wyniku skali SLEDAI-2k				
TULIP-1	89/180 (49,4%)	80/184 (43,5%)	1,14 (0,91; 1,42) p = 0,2547	0,06 (-0,04; 0,16) p = 0,2530
TULIP-2	101/180 (56,1%)	71/182 (39,0%)	1,44 (1,15; 1,80) p = 0,0014	0,17 (0,07; 0,27) NNT = 6 (4; 15) p = 0,0009
Wynik metaanalizy fixed p = 0,1427, I ² = 53,5%	190/360 (52,8%)	151/366 (41,3%)	1,28 (1,09; 1,50) p = 0,0021	0,12 (0,04; 0,19) NNT = 9 (6; 24); p = 0,0017
Brak pogorszenia wyniku skali BILAG				
TULIP-1	119/180 (66,1%)	105/184 (57,1%)	1,16 (0,98; 1,36) p = 0,0773	0,09 (-0,01; 0,19) p = 0,0747
TULIP-2	125/180 (69,4%)	94/182 (51,7%)	1,34 (1,13; 1,59) p = 0,0007	0,18 (0,08; 0,28) NNT = 6 (4; 13) p = 0,0004
Wynik metaanalizy fixed p = 0,2164, I ² = 34,6%	244/360 (67,8%)	199/366 (54,4%)	1,25 (1,11; 1,40) p = 0,0002	0,13 (0,06; 0,20) NNT = 8 (5; 16); p = 0,0002
Brak pogorszenia oceny PGA				
TULIP-1	117/180 (65,0%)	105/184 (57,1%)	1,14 (0,97; 1,34) p = 0,1218	0,08 (-0,02; 0,18) p = 0,1194
TULIP-2	122/180 (67,8%)	95/182 (52,2%)	1,30 (1,09; 1,54) p = 0,0029	0,16 (0,06; 0,26) NNT = 7 (4; 18) p = 0,0022
Wynik metaanalizy fixed p = 0,2806, I ² = 14,1%	239/360 (66,4%)	200/366 (54,6%)	1,21 (1,08; 1,37) p = 0,0013	0,12 (0,05; 0,19) NNT = 9 (6; 22); p = 0,0011
Brak zakończenia leczenia ocenianym lekiem				
TULIP-1	145/180 (80,6%)	146/184 (79,4%)	1,02 (0,92; 1,13) p = 0,7735	0,01 (-0,07; 0,09) p = 0,7735
TULIP-2	153/180 (85,0%)	130/182 (71,4%)	1,19 (1,07; 1,33) p = 0,0020	0,14 (0,05; 0,22) NNT = 8 (5; 20) p = 0,0015
Wynik metaanalizy ran- dom p = 0,0389, I ² = 76,6%	298/360 (82,8%)	276/366 (75,4%)	1,10 (0,94; 1,28) p = 0,2413	0,07 (-0,05; 0,19) p = 0,2338
Brak użycia niedozwolonych leków (powyżej progu dopuszczonego protokołem)				
TULIP-1	140/180 (77,8%)	128/184 (69,6%)	1,12 (0,99; 1,26) p = 0,0764	0,08 (-0,01; 0,17) p = 0,0739
TULIP-2	144/180 (80,0%)	123/182 (67,6%)	1,18 (1,05; 1,34) p = 0,0078	0,12 (0,03; 0,21) NNT = 9 (5; 29) p = 0,0066

Saphnelo™ (anifrolumab)

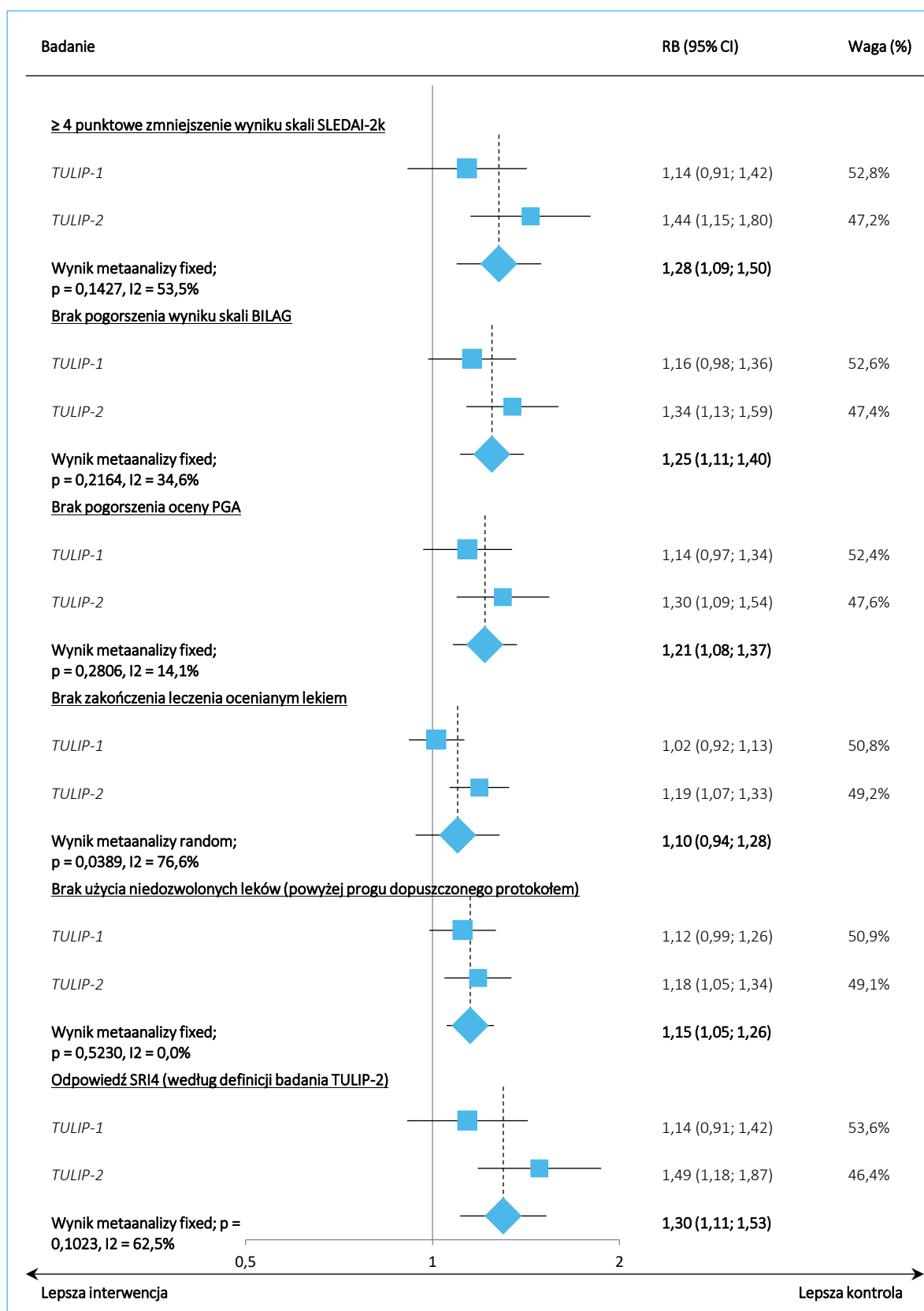
w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Badanie	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wynik metaanalizy fixed p = 0,5230, I ² = 0,0%	284/360 (78,9%)	251/366 (68,6%)	1,15 (1,05; 1,26) p = 0,0017	0,10 (0,04; 0,17) NNT = 10 (7; 26); p = 0,0015
Odpowiedź SRI4 (według definicji badania TULIP-2)				
<i>TULIP-1</i>	88/180 (48,9%)	79/184 (42,9%)	1,14 (0,91; 1,42) p = 0,2553	0,06 (-0,04; 0,16) p = 0,2536
<i>TULIP-2</i>	100/180 (55,6%)	68/182 (37,4%)	1,49 (1,18; 1,87) p = 0,0007	0,18 (0,08; 0,28) NNT = 6 (4; 13) p = 0,0004
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,1023, I ² = 62,5%	188/360 (52,2%)	147/366 (40,2%)	1,30 (1,11; 1,53) p = 0,0013	0,12 (0,05; 0,19) NNT = 9 (6; 21); p = 0,0010

W każdym z analizowanych badań obserwowano liczbowo zwiększenie odsetka pacjentów uzyskujących poszczególne punkty końcowe składające się na odpowiedź SRI4 po zastosowaniu anifrolumabu, ale różnice wobec grupy kontrolnej były istotne jedynie w próbie *TULIP-2*. Metaanalizy danych z obu badań wskazywały jednak na istotny, korzystny efekt anifrolumabu w każdym z wykonanych porównań, a wyniki obu badań były spójne, co w pozwoliło na zastosowanie modelu efektów stałych (*fixed*) w każdym z prowadzonych porównań.

Uzyskane wyniki metaanaliz podsumowano na wykresach poniżej.

Wykres 12. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych składowych odpowiedzi SRI4, badania TULIP-1 oraz TULIP-2, dane z EPAR 2022.



5.4.3 Roczna częstość zaostrzeń TRU (*flares*)

5.4.3.1 Średnia częstość zaostrzeń TRU

Informacje o częstości występowania zaostrzeń choroby (ang. *flares*) przedstawiono w badaniach *TULIP-1* oraz *TULIP-2*. Dodatkowe informacje odnośnie tego punktu końcowego odnaleziono w publikacji *Furie 2021*, opisującej częstość zaostrzeń w połączonej populacji badań *TULIP-1* oraz *TULIP-2*. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 30. Roczna częstość zaostrzeń TRU (*flares*), badania *TULIP-1*, *TULIP-2* oraz *MUSE*.

Badanie	ANI	PBO	Stosunek częstości (95% CI); p
Średnia roczna częstość zaostrzeń wyznaczona po 52 tygodniach badania			
<i>TULIP-1</i>	▪ Częstość: 0,60	▪ Częstość: 0,72	0,83 (0,60; 1,14); p = 0,258 0,83 (0,61; 1,15) [^] p = 0,270 [^]
	▪ Częstość: 0,57 (0,43; 0,76) [^]	▪ Częstość: 0,68 (0,52; 0,90) [^]	
	▪ N = 180	▪ N = 184	
	▪ Liczba zaostrzeń [^] : 109	▪ Liczba zaostrzeń [^] : 133	
	▪ FU [^] : 166,7	▪ FU [^] : 166,7	
<i>TULIP-2</i>	▪ Częstość: 0,43 (0,31; 0,59) [^]	▪ Częstość: 0,64 (0,47; 0,86) [^]	0,67 (0,48; 0,94); p = 0,020[^] p = 0,08 ^{**}
	▪ N = 180	▪ N = 182	
	▪ Liczba zaostrzeń [^] : 86	▪ Liczba zaostrzeń [^] : 122	
	▪ FU [^] : 170,2	▪ FU [^] : 164,6	
Połączone populacje [^] <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	▪ Częstość: 0,51 (0,41; 0,62)	▪ Częstość: 0,67 (0,55; 0,82)	0,75 (0,60; 0,95) p = 0,017
	▪ N = 360	▪ N = 366	
	▪ Liczba zaostrzeń [^] : 195	▪ Liczba zaostrzeń [^] : 255	
	▪ FU [^] : 336,9	▪ FU [^] : 335,5	
Połączone populacje [^] <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> , podgrupa chorych z odpowiedzią BICLA	▪ Częstość: 0,29 (SD: 0,644)	▪ Częstość: 0,42 (SD: 0,721)	-
Połączone populacje [^] <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> , podgrupa chorych bez odpowiedzi BICLA	▪ Częstość: 0,84 (SD: 1,158)	▪ Częstość: 0,98 (SD: 1,331)	-
Wynik metaanalizy (metoda odwrotnych wariancji), model <i>fixed</i> (p = 0,3664, I ² = 0,0%)	-	-	0,75 (0,59; 0,95); p = 0,0148

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** autorzy badania podali, że po wprowadzeniu korekty na wielokrotne porównanie (metoda Holma), stosunek częstości zaostrzeń choroby w analizowanych grupach okazał się nieistotny statystycznie, pomimo że przedstawione przedziały ufności wskazywały na znamienny efekt (nominalne p = 0,020);

[^] dane z publikacji *Furie 2021* – zgodne z informacjami przedstawionymi w publikacji *Vital 2022*.

Zarówno w badaniu *TULIP-1*, jak i w próbie *TULIP-2* odnotowano zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń TRU po zastosowaniu ANI, w porównaniu do PBO: 0,60 vs 0,72 w badaniu *TULIP-1* oraz 0,43 vs

Saphnelo™ (anifrolumab)

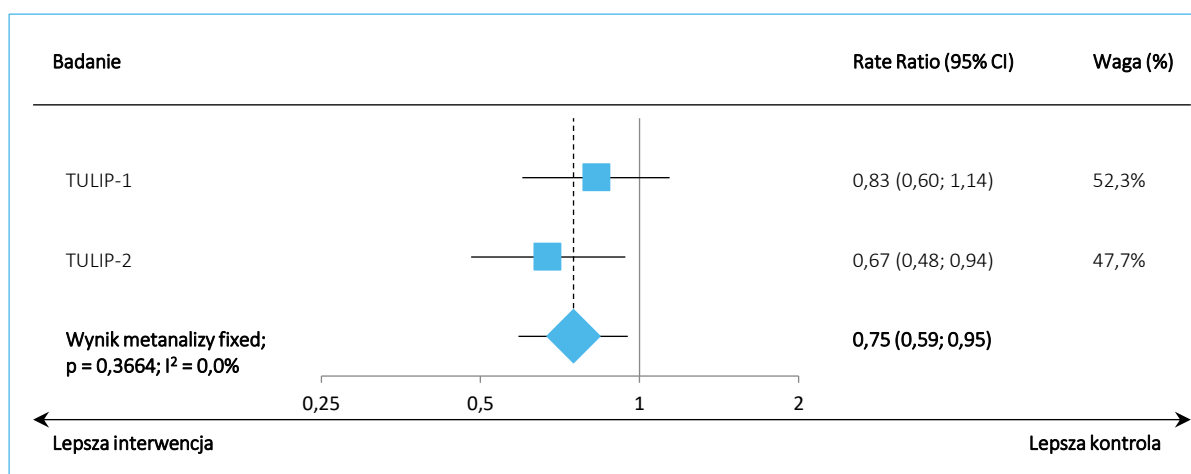
w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

0,64 w badaniu *TULIP-2*. Według oceny autorów poszczególnych badań, różnice te jednak nie świadczyły o istotnym statystycznie efekcie – w próbie *TULIP-2* wyznaczony przedział ufności dla stosunku częstości zaostżeń TRU wskazywał wprawdzie na istotny efekt, ale wartość *p* wyznaczona w modelu skorygowanego o wielokrotne porównania wskazywała na brak istotnego efektu. W podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na odpowiedź BICLA obserwowano liczbowe zmniejszenie częstości zaostżeń u pacjentów otrzymujących anifrolumab.

Metaanaliza stosunku średniej rocznej częstości zaostżeń (przeprowadzona metodą odwrotnych wariacji, na podstawie wyniku efektu raportowanego w badaniu) wskazywała na istotne zmniejszenie zaostżeń TRU po zastosowaniu anifrolumabu, w porównaniu z placebo: stosunek częstości wyniósł 0,75 (95% CI: 0,59; 0,95), *p* = 0,0148. Z uwagi na istotną heterogeniczność analizowanych danych (*p* = 0,3664, $I^2=0,0\%$), obliczenia wykonano przy założeniu modelu efektów stałych (ang. *fixed*).

Wyniki metaanalizy danych badań *TULIP-1* oraz *TULIP-2* przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 13. Metaanaliza rocznej częstości zaostżeń TRU (*flares*), badania *TULIP-1* i *TULIP-2*.



5.4.3.1.1 Analiza w podgrupach wyróżnionych względem leczenia stosowanego wyjściowo

W doniesieniu konferencyjnym *Furie 2021a* przedstawiono wyniki analizy w podgrupach wyróżnionych ze względu na stosowanie wcześniejszego leczenia biologicznego – dane odnośnie rocznej częstości zaostżeń podsumowano w tabeli poniżej.

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Tabela 31. Roczna częstość zaostrzeń TRU; badania *TULIP-1* oraz *TULIP-2*, podgrupy chorych wyróżnione według wcześniejszego stosowania leczenia biologicznego.

Oceniana podgrupa	ANI Częstość (95% CI)	PBO Częstość (95% CI)	Rate Ratio (95% CI), p
Wcześniejsze leczenie biologiczne	0,48 (0,29; 0,80)	0,74 (0,45; 1,19)	0,65 (0,41; 1,05)
Brak wcześniejszego leczenia biologicznego	0,51 (0,40; 0,64)	0,64 (0,51; 0,81)	0,78 (0,60; 1,02)

W obu analizowanych podgrupach obserwowano spójne wyniki i zmniejszenie ryzyka zaostrzeń TRU, choć przy ocenie mniejszych podgrup wyniki nie przekroczyły progu istotności statystycznej. Stosunek rocznej częstości zaostrzeń pomiędzy analizowanymi grupami wśród pacjentów otrzymujących wcześniej leczenie biologiczne wynosił 0,65 (95% CI: 0,41; 1,05), natomiast wśród pacjentów nie otrzymujących wcześniej leczenia biologicznego stosunek ten wyniósł 0,78 (95% CI: 0,60; 1,02).

5.4.3.1.2 Analiza w wybranych podgrupach chorych

W publikacji *Vital 2022*, prezentującej połączoną analizę prób *TULIP-1* i *TULIP-2*, odnaleziono wyniki dotyczące średniej rocznej częstości zaostrzeń ogółem oraz wyszczególnione dla wybranych podgrup. Szczegółowe dane podano w tabeli poniżej.

Tabela 32. Roczna częstość zaostrzeń TRU; połączona analiza badań *TULIP-1* oraz *TULIP-2* ogółem i w wybranych podgrupach; publikacja *Vital 2022*.

Podgrupa	ANI	PBO	Stosunek częstości (95% CI) p
Średnia roczna częstość zaostrzeń wyznaczona po 52 tygodniach badania, częstość (N)			
Ogółem	0,51 (360)	0,67 (366)	0,75 (0,60; 0,95) p = 0,017
Wiek ≥ 18 do 65 lat	0,51 (344)	0,65 (359)	0,78 (0,61; 0,99) p = 0,037
Wiek ≥ 65 lat	0,25 (16)	1,10 (7)	0,23 (0,06; 0,90) p = 0,035
Płeć żeńska	0,51 (333)	0,67 (341)	0,77 (0,60; 0,98) p = 0,037
Płeć męska	0,27 (27)	0,45 (25)	0,59 (0,29; 1,21) p = 0,151
BMI ≤ 28 kg/m ²	0,42 (205)	0,68 (223)	0,62 (0,45; 0,85) p = 0,003
BMI > 28 kg/m ²	0,60 (155)	0,63 (143)	0,95 (0,67; 1,34) p = 0,771

Podgrupa	ANI	PBO	Stosunek częstości (95% CI) p
Rasa biała	0,51 (235)	0,67 (244)	0,77 (0,58; 1,02) p = 0,064
Rasa czarna lub Afroamerykanie	0,79 (46)	0,87 (48)	0,91 (0,49; 1,67) p = 0,755
Rasa azjatycka	0,32 (41)	0,37 (35)	0,87 (0,33; 2,31) p = 0,784
Rasa inna	0,16 (30)	0,31 (31)	0,52 (0,20; 1,34) p = 0,173
Region Azja Pacyficzna	0,23 (38)	0,35 (32)	0,64 (0,28; 1,49) p = 0,303
Region Europa	0,35 (115)	0,49 (122)	0,72 (0,45; 1,16) p = 0,173
Region Ameryka Łacińska	0,17 (59)	0,35 (57)	0,49 (0,23; 1,06) p = 0,069
Region USA/Kanada	0,75 (139)	0,82 (140)	0,91 (0,66; 1,25) p = 0,569
Region – pozostałe	0,57 (9)	0,50 (15)	1,15 (0,37; 3,57) p = 0,814
Początek choroby w wieku dziecięcym	0,86 (26)	1,12 (24)	0,77 (0,37; 1,62) p = 0,495
Początek choroby w wieku dorosłym	0,49 (334)	0,65 (342)	0,75 (0,59; 0,95) p = 0,020
OCS wyjściowo < 10 mg/dzień	0,47 (170)	0,53 (181)	0,90 (0,62; 1,29) p = 0,566
OCS wyjściowo ≥ 10 mg/dzień	0,55 (190)	0,85 (185)	0,65 (0,48; 0,88) p = 0,005
SLEDAI-2K < 10 w momencie skryningu	0,51 (109)	0,51 (106)	1,00 (0,64; 1,54) p = 0,984
SLEDAI-2K ≥ 10 w momencie skryningu	0,54 (251)	0,80 (260)	0,67 (0,51; 0,88) p = 0,004
Wyjściowa ocena anty-dsDNA, C3 oraz C4 w normie dla każdego z tych parametrów	0,61 (138)	0,55 (157)	1,09 (0,80; 1,49) p = 0,573
Wyjściowa ocena anty-dsDNA, C3 oraz C4 nieprawidłowa w ≥ 1 przypadku	0,42 (222)	0,69 (209)	0,61 (0,48; 0,77) p < 0,001
Wysoka ekspresja genów sygnatury genowej IFN	0,54 (298)	0,77 (302)	0,70 (0,54; 0,90) p = 0,005
Niska ekspresja genów sygnatury genowej IFN	0,55 (62)	0,49 (64)	1,12 (0,62; 2,01) p = 0,705

Ogółem obserwowano zmniejszenie średniej rocznej częstości zaostreżeń TRU w wyniku stosowania ANI względem placebo, RR = 0,75 (0,60; 0,95), p = 0,017. Liczbowo podobne korzystne różnice stwierdzono w większości podgrup, z wyjątkiem grup: „Region – pozostałe”, osób z < 10 punktami SLEDAI-2K w

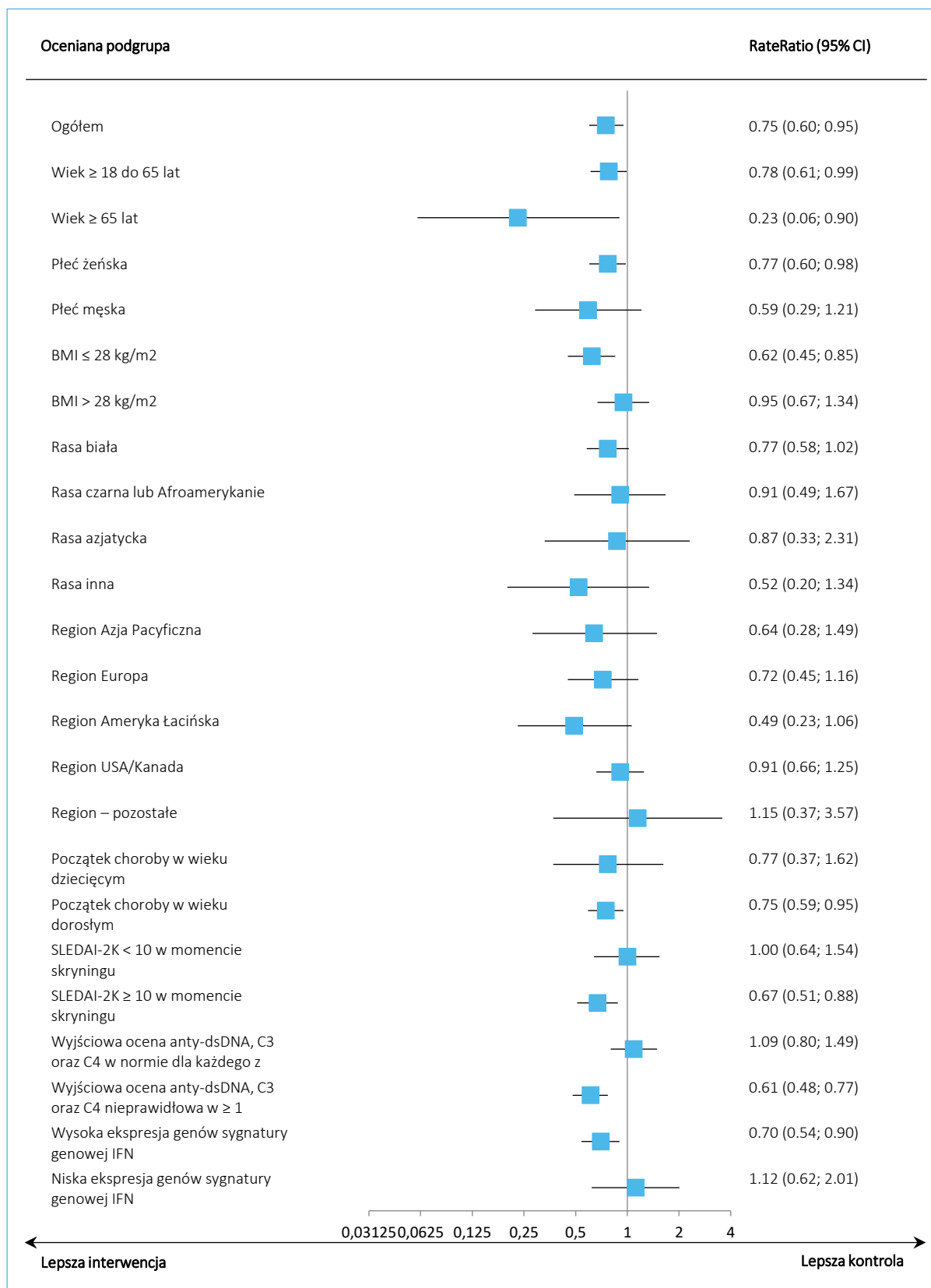
Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

momencie skryningu, z wyjściowymi wartościami anty-dsDNA, C3 i C4 w normie oraz niską ekspresją genów sygnatury genowej IFN (wszystkie wyniki nieistotne statystycznie). Różnice znamienne statystycznie uzyskano niezależnie od wieku (zarówno pacjenci ≥ 18 i do 65 lat, jak i ≥ 65 lat), u płci żeńskiej, pacjentów z BMI ≤ 28 kg/m², z początkiem choroby w wieku dorosłym, stosujących co najmniej 10 mg OCS dziennie, z co najmniej 10 punktami SLEDAI-2K w momencie skryningu oraz charakteryzujących się wysoką ekspresją genów sygnatury genowej IFN.

Powyżej opisane dane przedstawiono także na kolejnym wykresie.

Wykres 14. Średnia roczna częstość zaostżeń TRU; połączona analiza prób TULIP-1 i TULIP-2 (publikacja Vital 2022) – ogółem i w wybranych podgrupach.



Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

5.4.3.2 Odsetek pacjentów z określoną liczbą zaostrzeń (*flare*) TRU

Informacje odnośnie liczby pacjentów z przynajmniej 1 zaostrzeniem TRU przedstawiono w każdym z analizowanych badań – szczegółowe informacje odnośnie liczby pacjentów z zaostrzeniami w badaniach *TULIP-1* oraz *TULIP-2* zaczerpnięto z dodatkowej publikacji *Furie 2021*, prezentującej szczegółową analizę zaostrzeń w połączonej populacji tych badań, podczas gdy dane dla badania *MUSE* pochodziły z głównej publikacji (*Furie 2017*).

Tabela 33. Chorzy z określoną liczbą zaostrzeń TRU (*flares*), badania *TULIP-1*, *TULIP-2* oraz *MUSE*.

Badanie	ANI n/N (%*)	PBO n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Pacjenci z ≥ 1 zaostrzeniem w okresie 52 tygodni				
<i>MUSE</i> , zaostrzenia według BILAG A lub 2B	12/99 (12,1%)	17/102 (16,7%)	0,73 (0,37; 1,44) p = 0,3624	-0,05 (-0,14; 0,05) p = 0,3572
<i>MUSE</i> , zaostrzenia według BILAG A	9/99 (9,1%)	17/102 (16,7%)	0,55 (0,26; 1,17) p = 0,1176	-0,08 (-0,17; 0,02) p = 0,1060
<i>TULIP-1</i>	65/180 (36,1%) [^]	80/184 (43,5%) [^]	0,83 (0,64; 1,07) p = 0,1532	-0,07 (-0,17; 0,03) p = 0,1499
<i>TULIP-2</i>	56/180 (31,1%) [^]	7/182 (42,3%) [^]	0,74 (0,56; 0,97) p = 0,0289	-0,11 (-0,21; -0,01) NNT = 9 (5; 75) p = 0,0261
Metaanaliza <i>fixed</i> ; p = 0,7984, I ² = 0,0%	133/459 (29,0%)	174/468 (37,2%)	0,78 (0,65; 0,93) p = 0,0067	-0,08 (-0,14; -0,02) NNT = 13 (8; 43) p = 0,0061
Pacjenci bez zaostrzeń w okresie 52 tygodni				
<i>TULIP-1</i>	115/180 (63,9%)	104/184 (56,5%)	1,13 (0,96; 1,34) p = 0,1522	0,07 (-0,03; 0,17) p = 0,1499
<i>TULIP-2</i>	124/180 (68,9%)	105/182 (57,7%)	1,19 (1,02; 1,40) p = 0,0283	0,11 (0,01; 0,21) NNT = 9 (5; 75) p = 0,0261
<i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	239/360 (66,4%)	209/366 (57,1%)	1,16 (1,04; 1,30) p = 0,0104	0,09 (0,02; 0,16) NNT = 11 (7; 45) p = 0,0097
Pacjenci z 1 zaostrzeniem w okresie 52 tygodni				
<i>TULIP-1</i>	40/180 (22,2%)	45/184 (24,5%)	0,91 (0,63; 1,32) p = 0,6147	-0,02 (-0,11; 0,06) p = 0,6142
<i>TULIP-2</i>	34/180 (18,9%)	44/182 (24,2%)	0,78 (0,53; 1,16) p = 0,2234	-0,05 (-0,14; 0,03) p = 0,2200
<i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	74/360 (20,6%)	89/366 (24,3%)	0,85 (0,64; 1,11) p = 0,2257	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,2239
Pacjenci z ≥ 2 zaostrzeniami w okresie 52 tygodni				
<i>TULIP-1</i>	25/180 (13,9%)	35/184 (19,0%)	0,73 (0,46; 1,17) p = 0,1900	-0,05 (-0,13; 0,02) p = 0,1853

Badanie	ANI n/N (%*)	PBO n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
TULIP-2	22/180 (12,2%)	33/182 (18,1%)	0,67 (0,41; 1,11) p = 0,1210	-0,06 (-0,13; 0,01) p = 0,1157
TULIP-1 oraz TULIP-2	47/360 (13,1%)	68/366 (18,6%)	0,70 (0,50; 0,99) p = 0,0433	-0,06 (-0,11; 0,00) NNT = 19 (10; 429) p = 0,0407

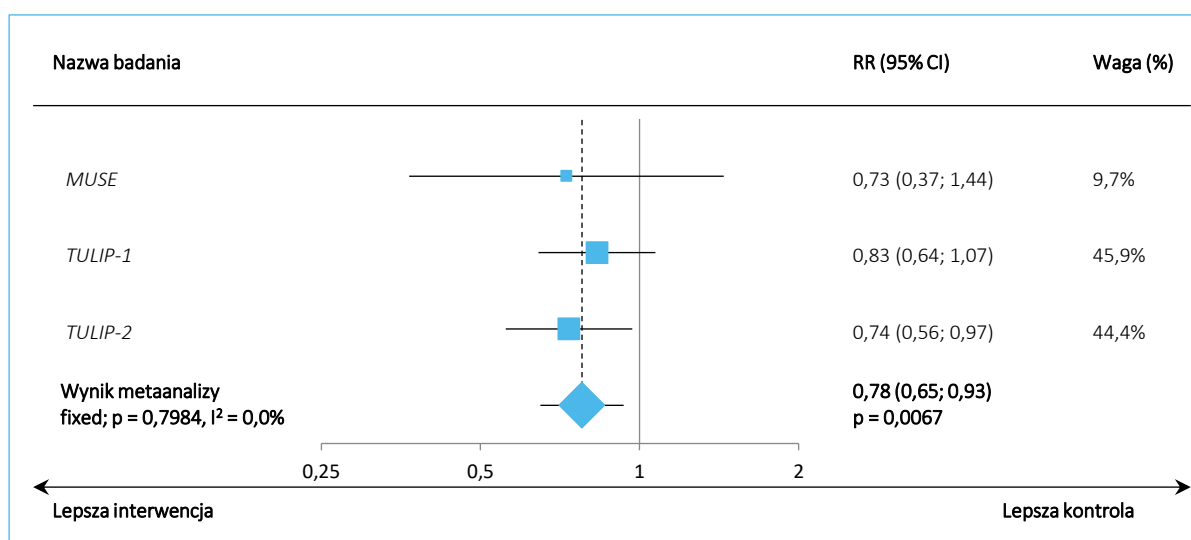
* obliczone na podstawie dostępnych danych;

^ dane z publikacji *Furie 2021*.

W analizowanych badaniach odsetek chorych z przynajmniej 1 zaostrzeniem choroby był liczbowo niższy w grupie anifrolumabu w porównaniu do grupy placebo w każdym z analizowanych badań, ale tylko w próbie TULIP-2 odnotowano znamienne statystycznie wyniki ($p = 0,0289$). Wynik metaanalizy wskazywał na istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaostrzenia po zastosowaniu u pacjentów anifrolumabu: RR = 0,78 (95% CI: 0,65; 0,93), $p = 0,0067$, NNT = 13 (95% CI: 8; 43). Obliczenia wykonano w oparciu o model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na nieistotną heterogeniczność analizowanych danych.

W publikacji *Furie 2021* raportowano również odsetki osób z badań TULIP bez zaostrzeń TRU – stanowiły one dopełnienie odsetka osób z przynajmniej 1 zaostrzeniem i prowadziły do analogicznych wniosków. W przypadku rozpatrywania ryzyka pojawienia się dokładnie 1 zaostrzenia, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami, natomiast analiza ryzyka wystąpienia przynajmniej 2 zaostrzeń prowadziła do takich samych wniosków, jak analiza ryzyka wystąpienia przynajmniej 1 zaostrzenia. Wyniki prowadzonych metaanaliz podsumowano dodatkowo na wykresach poniżej.

Wykres 15. Ryzyko względne (RR) wystąpienia zaostrzenia TRU (*flares*) w okresie 52 tyg. obserwacji, badania MUSE, TULIP-1 oraz TULIP-2.



5.4.3.2.1 Analiza w wybranych podgrupach

Autorzy publikacji *Furie 2021* przedstawili również dodatkowe wyniki oceny ryzyka pojawienia się przynajmniej 1 zaostrzenia choroby w badaniach *TULIP-1* oraz *TULIP-2*, w wybranych podgrupach chorych – dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 34. Chorzy z określoną liczbą zaostrzeń TRU (*flares*), badania *TULIP-1* oraz *TULIP-2*.

Badanie	ANI n/N (%*)	PBO n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Pacjenci z przynajmniej 1 zaostrzeniem w okresie 52 tygodni, populacja z wyjściową dawką OCS ≥ 10 mg/d uzyskująca docelowe zmniejszenie dawki OCS (do $\leq 7,5$ mg/dzień)				
<i>TULIP-1</i>	10/51 (19,6%)	14/34 (41,2%)	0,48 (0,24; 0,95) p = 0,0340	-0,22 (-0,41;-0,02) NNT = 5 (3; 57) p = 0,0328
<i>TULIP-2</i>	10/45 (22,2%)	13/25 (52,0%)	0,43 (0,22; 0,83) p = 0,0121	-0,30 (-0,53;-0,07) NNT = 4 (2; 15) p = 0,0113
<i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	20/96 (20,8%)	27/59 (45,8%)	0,46 (0,28; 0,73) p = 0,0013	-0,25 (-0,40;-0,10) NNT = 5 (3; 11) p = 0,0012
Pacjenci z przynajmniej 1 zaostrzeniem w okresie 52 tygodni, populacja z wyjściową dawką OCS ≥ 10 mg/d, nie uzyskująca docelowego zmniejszenia dawki OCS				
<i>TULIP-1</i>	28/52 (53,9%)	37/68 (54,4%)	0,99 (0,71; 1,38) p = 0,9509	-0,01 (-0,19; 0,17) p = 0,9509
<i>TULIP-2</i>	19/42 (45,2%)	28/52 (53,9%)	0,84 (0,55; 1,28) p = 0,4131	-0,09 (-0,29; 0,12) p = 0,4048
<i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	47/94 (50,0%)	65/126 (51,6%)	0,97 (0,74; 1,26) p = 0,8162	-0,02 (-0,15; 0,12) p = 0,8158
Pacjenci z przynajmniej 1 zaostrzeniem w tygodniach 8-52 (okresu zmniejszania doustnej dawki OCS)				
<i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> , populacja ogółem	110/360 (30,6%)	145/366 (39,6%)	0,77 (0,63; 0,94) p = 0,0112	-0,09 (-0,16;-0,02) NNT= 12 (7; 47) p = 0,0102
<i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> , populacja z wyjściową dawką OCS ≥ 10 mg/d	58/190 (30,5%)	83/185 (44,9%)	0,68 (0,52; 0,89) p = 0,0048	-0,14 (-0,24;-0,05) NNT = 7 (5; 22) p = 0,0038
Pacjenci z przynajmniej 1 zaostrzeniem w okresie 52 tygodni, wyniki w podgrupach wyróżnionych względem odpowiedzi BICLA				
<i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> , pacjenci z odpowiedzią BICLA	36/171 (21,1%)	34/112 (30,4%)	0,69 (0,46; 1,04) p = 0,0755	-0,09 (-0,20; 0,01) p = 0,0819
<i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> , pacjenci bez odpowiedzi BICLA	85/189 (45,0%)	123/254 (48,4%)	0,93 (0,76; 1,14) p = 0,4740	-0,03 (-0,13; 0,06) p = 0,4710

Badanie	ANI n/N (%*)	PBO n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaostrzenia w domenie śluzówkowo-skrónej, pacjenci z ≥ 1 zaostrzeniem				
TULIP-1	43/180 (23,9%)	51/184 (27,7%)	0,86 (0,61; 1,22) p = 0,4051	-0,04 (-0,13; 0,05) p = 0,4034
TULIP-2	39/180 (21,7%)	47/182 (25,8%)	0,84 (0,58; 1,22) p = 0,3540	-0,04 (-0,13; 0,05) p = 0,3520
TULIP-1 oraz TULIP-2	82/360 (22,8%)	98/366 (26,8%)	0,85 (0,66; 1,10) p = 0,2134	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,2116
Zaostrzenia w domenie śluzówkowo-skrónej, pacjenci bez zaostrzeń				
TULIP-1	137/180 (76,1%)	133/184 (72,3%)	1,05 (0,93; 1,19) p = 0,4042	0,04 (-0,05; 0,13) p = 0,4034
TULIP-2	141/180 (78,3%)	135/182 (74,2%)	1,06 (0,94; 1,18) p = 0,3531	0,04 (-0,05; 0,13) p = 0,3520
TULIP-1 oraz TULIP-2	278/360 (77,2%)	268/366 (73,2%)	1,05 (0,97; 1,15) p = 0,2125	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,2116
Zaostrzenia w domenie śluzówkowo-skrónej, pacjenci z 1 zaostrzeniem				
TULIP-1	32/180 (17,8%)	36/184 (19,6%)	0,91 (0,59; 1,40) p = 0,6620	-0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,6616
TULIP-2	30/180 (16,7%)	32/182 (17,6%)	0,95 (0,60; 1,49) p = 0,8172	-0,01 (-0,09; 0,07) p = 0,8171
TULIP-1 oraz TULIP-2	62/360 (17,2%)	68/366 (18,6%)	0,93 (0,68; 1,27) p = 0,6337	-0,01 (-0,07; 0,04) p = 0,6334
Zaostrzenia w domenie śluzówkowo-skrónej, pacjenci z ≥ 2 zaostrzeniami				
TULIP-1	11/180 (6,1%)	15/184 (8,2%)	0,75 (0,35; 1,59) p = 0,4516	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4486
TULIP-2	9/180 (5,0%)	15/182 (8,2%)	0,61 (0,27; 1,35) p = 0,2210	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2136
TULIP-1 oraz TULIP-2	20/360 (5,6%)	30/366 (8,2%)	0,68 (0,39; 1,17) p = 0,1633	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1588
Zaostrzenia w domenie mięśniowo-szkieletowej, pacjenci z ≥ 1 zaostrzeniem				
TULIP-1	39/180 (21,7%)	46/184 (25,0%)	0,87 (0,60; 1,26) p = 0,4532	-0,03 (-0,12; 0,05) p = 0,4517
TULIP-2	31/180 (17,2%)	47/182 (25,8%)	0,67 (0,45; 1,00) p = 0,0494	-0,09 (-0,17; 0,00) NNT = 12 (6; 543) p = 0,0452
TULIP-1 oraz TULIP-2	70/360 (19,4%)	93/366 (25,4%)	0,77 (0,58; 1,01) p = 0,0555	-0,06 (-0,12; 0,00) p = 0,0533
Zaostrzenia w domenie mięśniowo-szkieletowej, pacjenci bez zaostrzeń				
TULIP-1	141/180 (78,3%)	138/184 (75,0%)	1,04 (0,93; 1,17) p = 0,4523	0,03 (-0,05; 0,12) p = 0,4517
TULIP-2	149/180 (82,8%)	135/182 (74,2%)	1,12 (1,00; 1,24) p = 0,0476	0,09 (0,00; 0,17) NNT = 12 (6; 543) p = 0,0452

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Badanie	ANI n/N (%*)	PBO n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
TULIP-1 oraz TULIP-2	290/360 (80,6%)	273/366 (74,6%)	1,08 (1,00; 1,17) p = 0,0545	0,06 (0,00; 0,12) p = 0,0533
Zaostrzenia w domenie mięśniowo-szkieletowej, pacjenci z 1 zaostrzeniem				
TULIP-1	27/180 (15,0%)	34/184 (18,5%)	0,81 (0,51; 1,29) p = 0,3759	-0,03 (-0,11; 0,04) p = 0,3734
TULIP-2	21/180 (11,7%)	33/182 (18,1%)	0,64 (0,39; 1,07) p = 0,0882	-0,06 (-0,14; 0,01) p = 0,0827
TULIP-1 oraz TULIP-2	48/360 (13,3%)	67/366 (18,3%)	0,73 (0,52; 1,02) p = 0,0684	-0,05 (-0,10; 0,00) p = 0,0656
Zaostrzenia w domenie mięśniowo-szkieletowej, pacjenci z ≥ 2 zaostrzeniami				
TULIP-1	12/180 (6,7%)	12/184 (6,5%)	1,02 (0,47; 2,22) p = 0,9556	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9556
TULIP-2	10/180 (5,6%)	14/182 (7,7%)	0,72 (0,33; 1,58) p = 0,4165	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4131
TULIP-1 oraz TULIP-2	22/360 (6,1%)	26/366 (7,1%)	0,86 (0,50; 1,49) p = 0,5909	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5901
Zaostrzenia w domenie nerkowej, pacjenci z ≥ 1 zaostrzeniem				
TULIP-1	9/180 (5,0%)	15/184 (8,2%)	0,61 (0,28; 1,37) p = 0,2313	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2236
TULIP-2	9/180 (5,0%)	12/182 (6,6%)	0,76 (0,33; 1,76) p = 0,5183	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,5162
TULIP-1 oraz TULIP-2	18/360 (5,0%)	27/366 (7,4%)	0,68 (0,38; 1,21) p = 0,1875	-0,02 (-0,06; 0,01) p = 0,1830
Zaostrzenia w domenie nerkowej, pacjenci bez zaostrzeń				
TULIP-1	171/180 (95,0%)	169/184 (91,9%)	1,03 (0,98; 1,09) p = 0,2254	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2236
TULIP-2	171/180 (95,0%)	170/182 (93,4%)	1,02 (0,97; 1,07) p = 0,5166	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,5162
TULIP-1 oraz TULIP-2	342/360 (95,0%)	339/366 (92,6%)	1,03 (0,99; 1,06) p = 0,1840	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,1830
Zaostrzenia w domenie nerkowej, pacjenci z 1 zaostrzeniem				
TULIP-1	4/180 (2,2%)	9/184 (4,9%)	0,45 (0,14; 1,45) p = 0,1824	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1673
TULIP-2	6/180 (3,3%)	8/182 (4,4%)	0,76 (0,27; 2,14) p = 0,6015	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5998
TULIP-1 oraz TULIP-2	10/360 (2,8%)	17/366 (4,6%)	0,60 (0,28; 1,29) p = 0,1892	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1824
Zaostrzenia w domenie nerkowej, pacjenci z ≥ 2 zaostrzeniami				
TULIP-1	5/180 (2,8%)	6/184 (3,3%)	0,85 (0,26; 2,74) p = 0,7880	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,7876
TULIP-2	3/180 (1,7%)	4/182 (2,2%)	0,76 (0,17; 3,34) p = 0,7146	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,7134

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Badanie	ANI n/N (%*)	PBO n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
TULIP-1 oraz TULIP-2	8/360 (2,2%)	10/366 (2,7%)	0,81 (0,32; 2,04) p = 0,6592	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6583
Zaostrzenia w domenie sercowo-oddechowej, pacjenci z ≥ 1 zaostrzeniem				
TULIP-1	4/180 (2,2%)	5/184 (2,7%)	0,82 (0,22; 3,00) p = 0,7614	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,7607
TULIP-2	5/180 (2,8%)	4/182 (2,2%)	1,26 (0,34; 4,63) p = 0,7237	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,7232
TULIP-1 oraz TULIP-2	9/360 (2,5%)	9/366 (2,5%)	1,02 (0,41; 2,53) p = 0,9717	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9717
Zaostrzenia w domenie sercowo-oddechowej, pacjenci bez zaostrzeń				
TULIP-1	176/180 (97,8%)	179/184 (97,3%)	1,01 (0,97; 1,04) p = 0,7608	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,7607
TULIP-2	175/180 (97,2%)	178/182 (97,8%)	0,99 (0,96; 1,03) p = 0,7233	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7232
TULIP-1 oraz TULIP-2	351/360 (97,5%)	357/366 (97,5%)	1,00 (0,98; 1,02) p = 0,9717	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9717
Zaostrzenia w domenie sercowo-oddechowej, pacjenci z 1 zaostrzeniem				
TULIP-1	4/180 (2,2%)	4/184 (2,2%)	1,02 (0,26; 4,03) p = 0,9749	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9749
TULIP-2	4/180 (2,2%)	4/182 (2,2%)	1,01 (0,26; 3,98) p = 0,9874	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9874
TULIP-1 oraz TULIP-2	8/360 (2,2%)	8/366 (2,2%)	1,02 (0,39; 2,68) p = 0,9733	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9733
Zaostrzenia w domenie sercowo-oddechowej, pacjenci z ≥ 2 zaostrzeniami				
TULIP-1	0/180 (0,0%)	1/184 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,31) p = 0,5088	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4781
TULIP-2	1/180 (0,6%)	0/182 (0,0%)	3,03 (0,12; 73,97) p = 0,4959	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4743
TULIP-1 oraz TULIP-2	1/360 (0,3%)	1/366 (0,3%)	1,02 (0,06; 16,19) p = 0,9907	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9907
Zaostrzenia w domenie ogólnoustrojowej, pacjenci z ≥ 1 zaostrzeniem				
TULIP-1	1/180 (0,6%)	5/184 (2,7%)	0,20 (0,02; 1,73) p = 0,1454	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,1016
TULIP-2	3/180 (1,7%)	4/182 (2,2%)	0,76 (0,17; 3,34) p = 0,7146	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,7134
TULIP-1 oraz TULIP-2	4/360 (1,1%)	9/366 (2,5%)	0,45 (0,14; 1,45) p = 0,1828	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,1690
Zaostrzenia w domenie ogólnoustrojowej, pacjenci bez zaostrzeń				
TULIP-1	179/180 (99,4%)	179/184 (97,3%)	1,02 (1,00; 1,05) p = 0,1041	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,1016
TULIP-2	177/180 (98,3%)	178/182 (97,8%)	1,01 (0,98; 1,03) p = 0,7135	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,7134

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Badanie	ANI n/N (%*)	PBO n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
TULIP-1 oraz TULIP-2	356/360 (98,9%)	357/366 (97,5%)	1,01 (0,99; 1,03) p = 0,1701	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1690
Zaostrzenia w domenie ogólnoustrojowej, pacjenci z 1 zaostrzeniem				
TULIP-1	1/180 (0,6%)	4/184 (2,2%)	0,26 (0,03; 2,26) p = 0,2203	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1809
TULIP-2	2/180 (1,1%)	4/182 (2,2%)	0,51 (0,09; 2,73) p = 0,4275	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4169
TULIP-1 oraz TULIP-2	3/360 (0,8%)	8/366 (2,2%)	0,38 (0,10; 1,43) p = 0,1519	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1338
Zaostrzenia w domenie ogólnoustrojowej, pacjenci z ≥ 2 zaostrzeniami				
TULIP-1	0/180 (0,0%)	1/184 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,31) p = 0,5088	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4781
TULIP-2	1/180 (0,6%)	0/182 (0,0%)	3,03 (0,12; 73,97) p = 0,4959	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4743
TULIP-1 oraz TULIP-2	1/360 (0,3%)	1/366 (0,3%)	1,02 (0,06; 16,19) p = 0,9907	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9907
Zaostrzenia w domenie neuropsychiatrycznej, pacjenci z ≥ 1 zaostrzeniem				
TULIP-1	2/180 (1,1%)	1/184 (0,5%)	2,04 (0,19; 22,35) p = 0,5578	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5505
TULIP-2	0/180 (0,0%)	0/182 (0,0%)	1,01 (0,02; 50,68) p = 0,9956	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
TULIP-1 oraz TULIP-2	2/360 (0,6%)	1/366 (0,3%)	2,03 (0,19; 22,33) p = 0,5616	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5543
Zaostrzenia w domenie neuropsychiatrycznej, pacjenci bez zaostrzeń				
TULIP-1	178/180 (98,9%)	183/184 (99,5%)	0,99 (0,98; 1,01) p = 0,5509	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5505
TULIP-2	180/180 (100,0%)	182/182 (100,0%)	1,00 (0,99; 1,01) p = 0,9956	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
TULIP-1 oraz TULIP-2	358/360 (99,4%)	365/366 (99,7%)	1,00 (0,99; 1,01) p = 0,5545	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5543
Zaostrzenia w domenie neuropsychiatrycznej, pacjenci z 1 zaostrzeniem				
TULIP-1	1/180 (0,6%)	1/184 (0,5%)	1,02 (0,06; 16,22) p = 0,9876	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9876
TULIP-2	0/180 (0,0%)	0/182 (0,0%)	1,01 (0,02; 50,68) p = 0,9956	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
TULIP-1 oraz TULIP-2	1/360 (0,3%)	1/366 (0,3%)	1,02 (0,06; 16,19) p = 0,9907	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9907
Zaostrzenia w domenie neuropsychiatrycznej, pacjenci z ≥ 2 zaostrzeniami				
TULIP-1	1/180 (0,6%)	0/184 (0,0%)	3,07 (0,13; 74,78) p = 0,4917	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4732
TULIP-2	0/180 (0,0%)	0/182 (0,0%)	1,01 (0,02; 50,68) p = 0,9956	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Badanie	ANI n/N (%*)	PBO n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	1/360 (0,3%)	0/366 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,62) p = 0,4943	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4757
Zaostrzenia w domenie żołądkowo-jelitowej, pacjenci z ≥ 1 zaostrzeniem				
<i>TULIP-1</i>	0/180 (0,0%)	0/184 (0,0%)	1,02 (0,02; 51,24) p = 0,9913	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
<i>TULIP-2</i>	1/180 (0,6%)	1/182 (0,6%)	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9937	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9937
<i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	1/360 (0,3%)	1/366 (0,3%)	1,02 (0,06; 16,19) p = 0,9907	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9907
Zaostrzenia w domenie żołądkowo-jelitowej, pacjenci bez zaostrzeń				
<i>TULIP-1</i>	180/180 (100,0%)	184/184 (100,0%)	1,00 (0,99; 1,01) p = 0,9913	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
<i>TULIP-2</i>	179/180 (99,4%)	181/182 (99,5%)	1,00 (0,98; 1,02) p = 0,9937	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9937
<i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	359/360 (99,7%)	365/366 (99,7%)	1,00 (0,99; 1,01) p = 0,9907	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9907
Zaostrzenia w domenie żołądkowo-jelitowej, pacjenci z 1 zaostrzeniem				
<i>TULIP-1</i>	0/180 (0,0%)	0/184 (0,0%)	1,02 (0,02; 51,24) p = 0,9913	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
<i>TULIP-2</i>	1/180 (0,6%)	0/182 (0,0%)	3,03 (0,12; 73,97) p = 0,4959	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4743
<i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	1/360 (0,3%)	0/366 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,62) p = 0,4943	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4757
Zaostrzenia w domenie żołądkowo-jelitowej, pacjenci z ≥ 2 zaostrzeniami				
<i>TULIP-1</i>	0/180 (0,0%)	0/184 (0,0%)	1,02 (0,02; 51,24) p = 0,9913	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
<i>TULIP-2</i>	0/180 (0,0%)	1/182 (0,6%)	0,34 (0,01; 8,22) p = 0,5045	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4768
<i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	0/360 (0,0%)	1/366 (0,3%)	0,34 (0,01; 8,29) p = 0,5071	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4794

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

Obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaostrzeń po zastosowaniu anifrolumabu w porównaniu do placebo u pacjentów uzyskujących docelowe zmniejszenie OCS, zarówno w badaniu *TULIP-1*, jak i w próbie *TULIP-2*, a także w połączonej populacji obu tych badań: RR = 0,46 (95% CI: 0,28; 0,73), p = 0,0013, NNT = 5 (95% CI: 3; 11). W podgrupie chorych z wyjściową dawką OCS ≥ 10 mg/dzień nieuzyskujących docelowego zmniejszenia OCS, różnice pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku pojawienia się zaostrzeń choroby nie były znamienne statystycznie (p = 0,8162 dla połączonej populacji obu badań). Rozpatrując jedynie okres, w którym następowała określona protokołem próba zmniejszenia dawki OCS (tzn. tygodnie 8-52), zarówno w populacji ogólnej, jaki w podgrupie chorych z wyjściową

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

dawką OCS ≥ 10 mg/dzień obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaostrzeń choroby, odpowiednio: RR = 0,77 (95% CI: 0,63; 0,94), p = 0,0112, NNT = 12 (95% CI: 7; 47) oraz RR = 0,68 (95% CI: 0,52; 0,89), p = 0,0048, NNT = 7 (95% CI: 5; 22). W podgrupach wyróżnionych pod względem zaostrzeń rozpatrywanych w ramach określonych domen, w znacznej większości analizowanych przypadków nie stwierdzano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi badaniami.

5.4.3.3 Czas do pierwszego zaostrzenia TRU

Informacje odnośnie analizy czasu do pojawienia się pierwszego zaostrzenia TRU odnaleziono w publikacji *Furie 2021*, prezentującej szczegółową analizę zaostrzeń choroby w badaniach *TULIP-1* oraz *TULIP-2*. Dane te podsumowane w tabelce poniżej.

Tabela 35. Czas do pierwszego zaostrzenia TRU, badania *TULIP-1* oraz *TULIP-2*; publikacja *Furie 2021*.

Badanie	ANI	PBO	HR (95% CI)
Czas do pierwszego zaostrzenia TRU			
<i>TULIP-1</i>	-	-	0,76 (0,55; 1,06), p = 0,104
<i>TULIP-2</i>	-	-	0,65 (0,46; 0,91), p = 0,013
Wynik metaanalizy (metoda odwrotnych wariancji), model <i>fixed</i> (p = 0,5173, I ² = 0,0%)	-	-	0,70 (0,56; 0,89), p = 0,0038*
Połączone populacje <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> (N = 360 vs 366)	Mediana (zakres) [dni]: 140 (24-376)	Mediana (zakres) [dni]: 119 (21-370)	0,70 (0,55; 0,89), p = 0,003
Połączone populacje <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> , podgrupa z wysoką IFNGS (N = 298 vs 302)	-	-	0,66 (0,51; 0,85), p = 0,002
Połączone populacje <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> , podgrupa z niską IFNGS (N = 62 vs 64)	-	-	1,09 (0,59; 1,99), p = 0,785

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

W badaniu *TULIP-1* nie odnotowano istotnych różnic w ryzyku wystąpienia zaostrzenia TRU w danym czasie u pacjentów otrzymujących anifrolumab, w porównaniu do chorych z grupy placebo, choć wyniki wskazywały na liczbowe zmniejszenie tego ryzyka w grupie ANI: HR = 0,76 (95% CI: 0,55; 1,06), p = 0,104. W drugim badaniu, *TULIP-2*, wyniki były istotne i wskazywały na znamienne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaostrzenia TRU po zastosowaniu ANI – HR = 0,65 (95% CI: 0,46; 0,91), p = 0,013. W połączonej populacji obu badań efekt był istotny statystycznie: mediana czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia TRU była większa w grupie ANI, 140 (zakres: 24-376) dni vs 119 (zakres: 21-370) dni w grupie placebo, HR = 0,70 (95% CI: 0,55; 0,89), p = 0,03. Wynik w podgrupie pacjentów z wysoką IFNGS potwierdzał te obserwacje, HR = 0,66 (95% CI: 0,51; 0,85), ale w podgrupie z niską IFNGS nie obserwowano istotnego

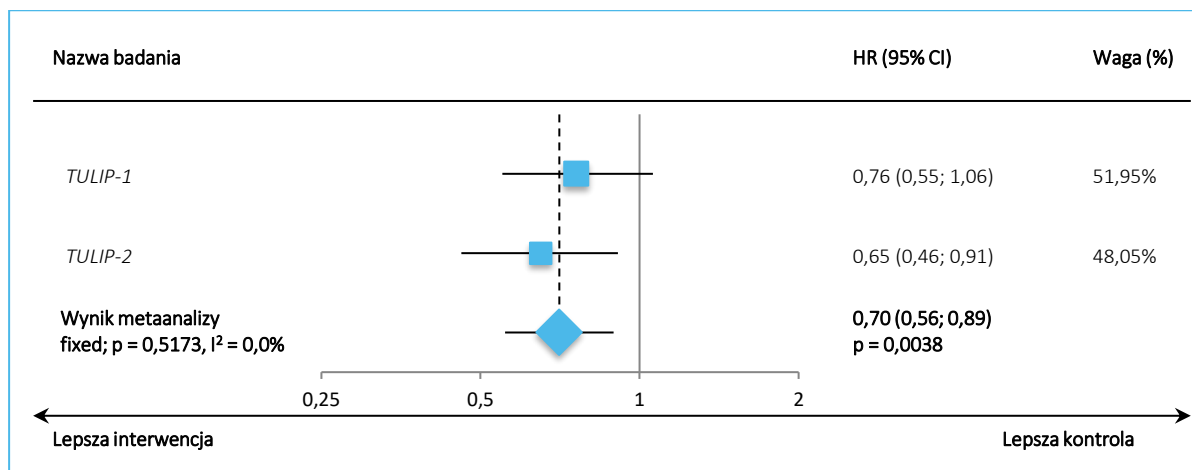
Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

statystycznie wyniku. Własne obliczenia (metaanaliza metodą odwrotnych wariancji) potwierdziły te obserwacje: HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,89), p = 0,0038. Obliczenia przeprowadzono przy założeniu modelu efektów stałych (*fixed*), z uwagi na nieistotną heterogeniczność analizowanych danych).

Wyniki metaanalizy podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 16. Ryzyko pojawienia się zaostrzenia TRU w danym czasie, badania *TULIP-1* oraz *TULIP-2*.



5.4.4 Utrzymane zmniejszenie dawki doustnych kortykosteroidów OCS

Ocenę liczby pacjentów, u których możliwe było zmniejszenie dawki doustnych kortykosteroidów (OCS) do docelowego poziomu ($\leq 7,5$ mg/dzień prednizonu lub równoważnej) przeprowadzono w każdym z analizowanych badań (*MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*). Ocenę prowadzono w populacji pacjentów z wyjściową dawką OCS wynoszącą ≥ 10 mg/dzień, po 52 tygodniach leczenia – w przypadku badania *TULIP-2* i zintegrowanej analizy prób *TULIP-1* i *TULIP-2* zaznaczono, że wspomniana redukcja musiała się utrzymywać od 40 do 52 tygodnia. Wyniki oceny podsumowano w tabeli poniżej, prezentując własne obliczenia efektów między analizowanymi grupami (RR, RD), a także efekt obliczony przez autorów poszczególnych badań (OR w przypadku próby *MUSE* oraz różnicę w odsetkach [MD] chorych uzyskujących docelową redukcję OCS w pozostałych badaniach).

Tabela 36. Utrzymane zmniejszenia dawki OCS do docelowego poziomu po 52 tyg. leczenia, badania *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*.

Badanie	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt w badaniu
<i>MUSE</i>	31/55 (56,4%)	17/64 (26,6%)	2,12 (1,33; 3,39) p = 0,0017	0,30 (0,13; 0,47) NNT = 4 (3; 8) p = 0,0006	OR = 3,59 (90% CI: 1,87; 6,89) p = 0,001

Badanie	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt w badaniu
<i>TULIP-1</i>	42/103 (40,8%)	33/102 (32,4%)	1,26 (0,88; 1,81) p = 0,2135	0,08 (-0,05; 0,22) p = 0,2087	MD = 8,9 (95% CI: -4,1; 21,9) p = 0,180
<i>TULIP-2</i>	45/87 (51,7%)	25/83 (30,1%)	1,72 (1,17; 2,52) p = 0,0060	0,22 (0,07; 0,36) NNT = 5 (3; 14) p = 0,0033	MD = 21,2 (95% CI: 6,8; 35,7) p = 0,01
Wynik metaanalizy, model <i>fixed</i> ; p = 0,2053, I ² = 36,8%	118/245 (48,2%)*	75/249 (30,1%)*	1,60 (1,27; 2,01) p < 0,0001	0,18 (0,10; 0,27) NNT = 6 (4; 11); p < 0,0001	-
Połączona analiza <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (<i>Vital 2022</i>)	96/190 (50,5%)	59/185 (31,8%)	1,58 (1,23; 2,04) p = 0,0004	0,19 (0,09; 0,28) NNT = 6 (4; 12) p = 0,0002	18,7 (8,9; 28,4) p < 0,001

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

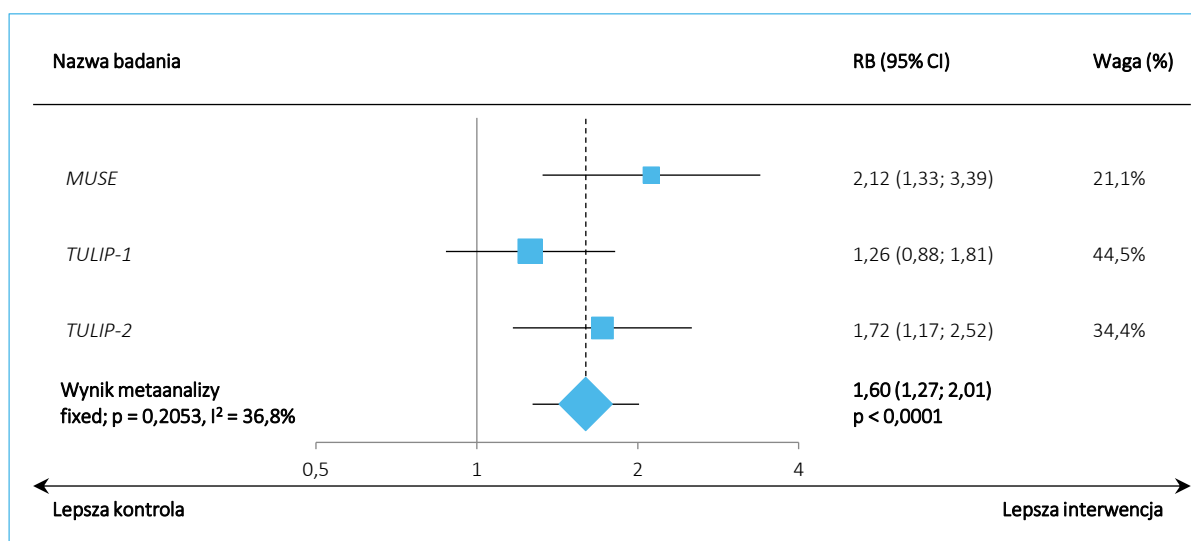
W każdym z badań odsetek pacjentów, u których możliwe było zmniejszenie dawki OCS, był wyższy w grupie anifrolumabu, ale istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami odnotowano jedynie w badaniach *MUSE* (p = 0,0017) oraz *TULIP-2* (p = 0,006).

Z kolei zintegrowana analiza wyników prób *TULIP-1* i *TULIP-2* wskazywała na istotną przewagę anifrolumabu względem placebo, RB = 1,58 (95% CI: 1,23; 2,04), p = 0,0004, NNT = 6 (95% CI: 4; 12).

Wykorzystując dane z trzech analizowanych badań, przeprowadzono metaanalizę prawdopodobieństwa uzyskania redukcji dawki doustnych kortykosteroidów w grupie ANI względem grupy placebo. Z uwagi na nieistotną heterogeniczność analizowanych danych (p = 0,2053, I² = 36,8%), w obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*). Wynik metaanalizy wskazywał na istotnie wyższe prawdopodobieństwo zmniejszenia dawki OCS po zastosowaniu anifrolumabu, w porównaniu do placebo: RB = 1,60 (95% CI: 1,27; 2,01), p < 0,0001. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 6 (95% CI: 4; 11), co oznacza, że podając 6 chorym anifrolumab zamiast placebo, zyskujemy jeden dodatkowy przypadek możliwości redukcji dawki OCS.

Wyniki metaanaliz podsumowano dodatkowo na wykresach poniżej.

Wykres 17. Korzyść względna (RB) zmniejszenia dawki OCS do docelowego poziomu po 52 tyg. leczenia, badania *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*.



5.4.4.1 Analiza w podgrupach wyróżnionych względem leczenia stosowanego wyjściowo

Informacje o utrzymanym (w tygodniach 40-52) zmniejszeniu dawki OCS ($\leq 7,5$ mg/dzień, wśród chorych z wyjściową dawką ≥ 10 mg/dzień) w podziale na podgrupy wyróżnione względem wyjściowego stosowania leków biologicznych odnaleziono w doniesieniu konferencyjnym *Furie 2021a*. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 37. Utrzymane zmniejszenia dawki OCS; badania *TULIP-1* oraz *TULIP-2*, podgrupy wyróżnione względem stosowania wcześniej leczenia biologicznego.

Oceniana podgrupa	ANI n/N (%*)	PBO n/N (%*)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Różnica odsetków [p.p.] (95% CI), p
Wcześniejsze leczenie biologiczne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 20/39 (51,3%) ▪ Częstość w modelu MH: 52,9% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 9/32 (28,1%) ▪ Częstość w modelu MH: 28,2% 	1,82 (0,97; 3,43) p = 0,0628	0,23 (0,01; 0,45) p = 0,0401	24,7 (2,0; 47,4)
Brak wcześniejszego leczenia biologicznego	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 76/151 (50,3%) ▪ Częstość w modelu MH: 50,0% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 50/153 (32,7%) ▪ Częstość w modelu MH: 32,5% 	1,54 (1,17; 2,03) p = 0,0023	0,18 (0,07; 0,29) NNT = 6 (4; 15) p = 0,0015	17,5 (6,6; 28,4)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku obu rozpatrywanych podgrup obserwowano liczbowe zwiększenie odsetka pacjentów uzyskujących utrzymane, docelowe zmniejszenie dawki OCS po zastosowaniu anifrolumabu, ale jedynie w podgrupie chorych nie otrzymujących wcześniej leczenia biologicznego obserwowane różnice były istotne statystycznie: RB = 1,54 (95% CI: 1,17; 2,03), p = 0,0023, NNT = 6 (95% CI: 0,07; 0,29).

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

5.4.4.2 Analiza w wybranych podgrupach

W publikacji *Vital 2022*, przedstawiającej połączoną analizę wyników prób *TULIP-1* oraz *TULIP-2*, zidentyfikowano informacje o utrzymanej (w tygodniach 40-52) redukcji dawki doustnych glikokortykosteroidów ($\leq 7,5$ mg/dzień u chorych z wyjściową dawką ≥ 10 mg/dzień) ogółem i w wybranych podgrupach chorych. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Utrzymane zmniejszenie dawki OCS; połączona analiza badań *TULIP-1* oraz *TULIP-2* ogółem i w wybranych podgrupach; publikacja *Vital 2022*.

Podgrupa	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)* p	RD (95% CI)* NNT = (4; 12) p	RD (95% CI) [p.p.], p
Ogółem	96/190 (50,5%)	59/185 (31,8%)	1,58 (1,23; 2,04) p = 0,0004	0,19 (0,09; 0,28) NNT = 6 (4; 12) p = 0,0002	18,7 (8,9; 28,4) p < 0,001
Wiek ≥ 18 do 65 lat	95/185 (51,4%)	57/181 (31,2%)	1,63 (1,26; 2,11) p = 0,0002	0,20 (0,10; 0,30) NNT = 6 (4; 11) p < 0,0001	20,2 (10,4; 30,0) p < 0,001
Wiek ≥ 65 lat	1/5 (25,0%)	2/4 (50,0%)	0,40 (0,05; 2,98) p = 0,3712	-0,30 (-0,90; 0,30) p = 0,3291	-25,0 (-93,2; 43,2) p = 0,472
Płeć żeńska	86/172 (49,9%)	54/170 (31,7%)	1,57 (1,21; 2,05) p = 0,0008	0,18 (0,08; 0,28) NNT = 6 (4; 13) p = 0,0005	18,1 (7,9; 28,3) p < 0,001
Płeć męska	10/18 (54,7%)	5/15 (33,6%)	1,67 (0,73; 3,81) p = 0,2257	0,22 (-0,11; 0,55) p = 0,1883	21,2 (-12,4; 54,7) p = 0,217
BMI ≤ 28 kg/m ²	62/115 (54,0%)	42/128 (32,6%)	1,64 (1,22; 2,22) p = 0,0012	0,21 (0,09; 0,33) NNT = 5 (4; 12) p = 0,0007	21,4 (9,3; 33,5) p < 0,001
BMI > 28 kg/m ²	34/75 (45,3%)	17/57 (29,8%)	1,52 (0,95; 2,43) p = 0,0804	0,16 (-0,01; 0,32) p = 0,0633	15,5 (-0,9; 32,0) p = 0,065
Rasa biała	60/116 (51,7%)	41/131 (31,1%)	1,65 (1,21; 2,25) p = 0,0014	0,20 (0,08; 0,32) NNT = 5 (4; 12) p = 0,0009	20,6 (8,6; 32,7) p < 0,001
Rasa czarna lub Afroamerykanie	10/27 (32,8%)	5/19 (25,3%)	1,41 (0,57; 3,46) p = 0,4562	0,11 (-0,16; 0,38) p = 0,4348	7,4 (-21,1; 36,0) p = 0,610
Rasa azjatycka	12/23 (52,2%)	7/15 (46,7%)	1,12 (0,57; 2,18) p = 0,7433	0,06 (-0,27; 0,38) p = 0,7395	5,5 (-27,0; 38,0) p = 0,740
Rasa inna	11/20 (55,5%)	6/17 (36,9%)	1,56 (0,73; 3,32) p = 0,2501	0,20 (-0,12; 0,51) p = 0,2200	18,6 (-13,0; 50,3) p = 0,248

Podgrupa	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RD (95% CI) [p.p.], p
Region Azja Pacyficzna	11/23 (47,9%)	6/14 (42,9%)	1,12 (0,53; 2,34) p = 0,7715	0,05 (-0,28; 0,38) p = 0,7679	5,0 (-28,1; 38,0) p = 0,768
Region Europa	45/74 (60,7%)	30/85 (34,8%)	1,72 (1,23; 2,42) p = 0,0018	0,26 (0,10; 0,41) NNT = 4 (3; 10) p = 0,0009	25,9 (10,8; 41,1) p < 0,001
Region Ameryka Łacińska	24/38 (63,5%)	13/33 (39,9%)	1,60 (0,98; 2,61) p = 0,0579	0,24 (0,01; 0,46) p = 0,0398	23,6 (0,8; 46,4) p = 0,042
Region USA/Kanada	14/52 (26,8%)	9/48 (18,5%)	1,44 (0,69; 3,01) p = 0,3378	0,08 (-0,08; 0,25) p = 0,3272	8,3 (-9,1; 25,7) p = 0,351
Region – pozostałe	2/3 (71,4%)	1/5 (14,3%)	3,33 (0,49; 22,90) p = 0,2207	0,47 (-0,17; 1,11) p = 0,1519	57,1 (-15,2; 100) p = 0,121
Początek choroby w wieku dziecięcym	11/22 (50,0%)	4/15 (26,8%)	1,88 (0,73; 4,79) p = 0,1888	0,23 (-0,07; 0,54) p = 0,1352	23,2 (-8,5; 54,9) p = 0,152
Początek choroby w wieku dorosłym	85/168 (50,5%)	55/170 (32,4%)	1,56 (1,20; 2,04) p = 0,0009	0,18 (0,08; 0,29) NNT = 6 (4; 13) p = 0,0005	18,2 (7,9; 28,5) p < 0,001
SLEDAI-2K < 10 w momencie skryningu	26/52 (50,7%)	15/46 (32,8%)	1,53 (0,93; 2,52) p = 0,0915	0,17 (-0,02; 0,37) p = 0,0757	17,9 (-1,4; 37,2) p = 0,068
SLEDAI-2K ≥ 10 w momencie skryningu	70/138 (50,6%)	44/139 (31,5%)	1,60 (1,19; 2,15) p = 0,0017	0,19 (0,08; 0,30) NNT = 6 (4; 13) p = 0,0010	19,1 (7,8; 30,4) p < 0,001
Wyjściowa ocena anty-dsDNA, C3 oraz C4 nieprawidłowa w ≥ 1 przypadku	61/127 (48,2%)	39/123 (31,6%)	1,51 (1,10; 2,08) p = 0,0100	0,16 (0,04; 0,28) NNT = 7 (4; 23) p = 0,0075	16,6 (4,5; 28,7) p = 0,007
Wyjściowa ocena anty-dsDNA, C3 oraz C4 w normie dla każdego z tych parametrów	35/63 (55,3%)	20/62 (32,1%)	1,72 (1,13; 2,63) p = 0,0118	0,23 (0,06; 0,40) NNT = 5 (3; 16) p = 0,0069	23,2 (5,9; 40,5) p = 0,008
Wysoka ekspresja genów sygnatury genowej IFN	86/168 (51,2%)	48/160 (30,1%)	1,71 (1,29; 2,26) p = 0,0002	0,21 (0,11; 0,32) NNT = 5 (4; 10) p < 0,0001	21,1 (10,7; 31,5) p < 0,001
Niska ekspresja genów sygnatury genowej IFN	10/22 (45,6%)	11/25 (43,8%)	1,03 (0,55; 1,95) p = 0,9202	0,01 (-0,27; 0,30) p = 0,9203	1,8 (-25,6; 29,2) p = 0,897

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W większości analizowanych podgrup uzyskano liczbowe zwiększenie, podobnie jak w przypadku wyniku dla całej populacji (RD = 18,7 [95% CI: 8,9; 28,4], p < 0,001), odsetka chorych uzyskujących utrzymane zmniejszenie dawki OCS w wyniku stosowania anifrolumabu, z wyjątkiem niewielkiej podgrupy chorych w wieku co najmniej 65 lat (wynik nieistotny statystycznie, p = 0,472). Jednakże różnice te były istotne statystycznie jedynie w grupie osób w wieku ≥ 18 lat i < 65 lat, płci żeńskiej, o BMI ≤ 28 kg/m²,

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

rasy białej, regionu Europy i Ameryki Łacińskiej, chorych z początkiem choroby w wieku dorosłym, o punktacji SLEDAI-2K ≥ 10 w momencie skryningu, z wysoką ekspresją genów sygnatury genowej IFN oraz niezależnie od wyjściowej oceny parametrów anty-dsDNA, C3 i C4 (zarówno w przypadku wszystkich wartości w normie, jak i z co najmniej jednym nieprawidłowym wynikiem).

Na kolejnym wykresie dodatkowo przedstawiono opisane powyżej wyniki.

5.4.1 Wystąpienie niskiej aktywności choroby (LLDAS – *Lupus Low Disease Activity State*)

Informacje odnośnie pacjentów uzyskujących niską aktywność choroby (LLDAS, ang. *Lupus Low Disease Activity State*) w trakcie badań *TULIP-1* oraz *TULIP-2* przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Morand 2021*. Niska aktywność choroby była złożonym punktem końcowym i jej uzyskanie definiowano przez spełnienie wszystkich wymienionych kryteriów: wynik SLEDAI-2K < 4 bez aktywności w istotnych narządach, brak nowych oznak aktywności choroby, PGA < 1, dawka OCS (prednizon lub równoważna) < 7,5 mg/dzień, oraz dobra tolerancja leków immunosupresyjnych w standardowej dawce.

Wyniki prezentowane w doniesieniu konferencyjnym *Morand 2021* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 39. Status niskiej aktywności choroby (LLDAS), badania *TULIP-1* oraz *TULIP-2*, doniesienie konferencyjne *Morand 2021*.

Punkt końcowy	Wynik raportowany w doniesieniu <i>Morand 2021</i> ANI vs PBO
Czas do pierwszego uzyskania LLDAS	HR = 1,76 (95% CI: 1,35; 2,30), p < 0,001
Odsetek pacjentów uzyskujących LLDAS	17,5% vs 10,6%, OR = 1,8 (95% CI: 1,2; 2,8), p = 0,008
Czas pozostawania w statusie LLDAS ≥ 20%	OR = 1,8 (95% CI: 1,2; 2,7), p = 0,004
Czas pozostawania w statusie LLDAS ≥ 50%	OR = 1,9 (95% CI: 1,0; 3,4), p = 0,035
Pozostawanie w statusie LLDAS przez ≥ 3 kolejne wizyty	18,6% vs 12,5%, OR = 1,6 (95% CI: 1,1; 2,4), p = 0,024
Pozostawanie w statusie LLDAS przez ≥ 5 kolejne wizyty	11,2% vs 7,7%, OR = 1,5 (95% CI: 0,9; 2,6), p = 0,106
Pozostawanie w statusie LLDAS przez ≥ 7 kolejnych wizyt	6,8% vs 2,7%, OR = 2,6 (95% CI: 1,2; 5,6), p = 0,014

Niezależnie od stosowania leczenia, po 52 tygodniach badań *TULIP-1* oraz *TULIP-2* status LLDAS uzyskało 114 (13,9%) pacjentów. Wśród nich, 102 (89,5%) chorych uzyskało również odpowiedź BICLA (w tej liczbie uwzględniono też pacjentów otrzymujących anifrolumab w dawce 150 mg).

W porównaniu anifrolumabu w dawce 300 mg z placebo, odnotowano istotne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania LLDAS w danym czasie: HR = 1,76 (95% CI: 1,35; 2,30), p < 0,001. Ogółem, odsetek pacjentów uzyskujących LLDAS w trakcie 52 tygodni obserwacji w grupach ANI oraz PBO wynosił 17,5% vs 10,6%, co wskazywało na istotne statystycznie różnice: OR = 1,8 (95% CI: 1,2; 2,8), p = 0,008. Odnotowano również istotnie wyższą szansę pozostania pacjenta w statusie LLDAS przez przynajmniej 20% lub 50% analizowanego czasu po zastosowaniu anifrolumabu, odpowiednio OR = 1,8 (95%: 1,2; 2,7), p = 0,004 oraz OR = 1,9 (95% CI: 1,0; 3,4), p = 0,035. Odsetek pacjentów pozostających w statusie LLDAS przez przynajmniej 3, 5 lub 7 wizyt był wyższy w grupie chorych otrzymujących anifrolumab w porównaniu do grupy placebo, odpowiednio 18,6% vs 12,5%, 11,2% vs 7,7% oraz 6,8% vs 2,7%, przy czym

prawdopodobieństwo pozostawania w statusie LLDAS przez przynajmniej 3 wizyty lub przynajmniej 7 wizyt było znamienne statystycznie, odpowiednio OR = 1,6 (95% CI: 1,1; 2,4), p = 0,024 oraz OR = 2,6 (95% CI: 1,2; 5,6), p = 0,014.

5.4.1 Aktywność choroby w skali SLEDAI-2K (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*)

Skala SLEDAI-2K obejmuje 24 ważne deskryptory choroby (16 klinicznych oraz 8 laboratoryjnych) opisujących 9 narządów, przy czym różna waga przypisywana jest do narządów. Zmiana w skali SLEDAI o co najmniej 4 punkty jest uznawana za istotną klinicznie.

Informacje o zmianie wyniku skali SLEDAI-2K (*SLE Disease Activity Index 2000*) lub odsetku pacjentów uzyskujących określoną zmianę tej skali przedstawiono w trzech analizowanych badaniach – *MUSE* oraz *TULIP-1* i *TULIP-LN1*. W pierwszym z tych badań przedstawiono liczby pacjentów uzyskujących określoną zmianę wyniku wspomnianej skali: uzyskanie poprawy klinicznej (zmniejszenie o ≥ 4 punkty w podskalach oceniających aspekty kliniczne TRU), zmniejszenie wyniku do poziomu ≤ 2 punktów (oznaczające niską aktywność choroby) oraz zmniejszenie wyniku skali SLEDAI-2K do zera (oznaczające remisję choroby). W badaniach *TULIP-1* oraz *TULIP-LN1* przedstawiono z kolei średnią zmianę wyniku skali SLEDAI-2K w trakcie 52 tygodni badania.

Tabela 40. Ocena zmian wyniku skali SLEDAI-2K, badania *MUSE* oraz *TULIP-1*.

Badanie	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt w badaniu
Pacjenci z określoną zmianą wyniku SLEDAI-2K					
<i>MUSE</i> , SLEDAI-2K uzyskanie poprawy klinicznej	62/99 (62,6%)	44/102 (43,1%)	1,45 (1,11; 1,90) p = 0,0068	0,19 (0,06; 0,33) NNT = 6 (4; 17) p = 0,0048	OR = 2,35 (90% CI: 1,45; 3,81), p = 0,04
<i>MUSE</i> , SLEDAI-2K ≤ 2 (niska aktywność choroby)	35/99 (35,4%)	18/102 (17,7%)	2,00 (1,22; 3,29) p = 0,0061	0,18 (0,06; 0,30) NNT = 6 (4; 18) p = 0,0038	OR = 2,68 (90% CI: 1,53; 4,70), p = 0,04
<i>MUSE</i> , SLEDAI-2K = 0 (remisja choroby)	18/99 (18,2%)	8/102 (7,8%)	2,32 (1,06; 5,09) p = 0,0359	0,10 (0,01; 0,20) NNT = 10 (6; 90) p = 0,0279	OR = 2,66 (90% CI: 1,25; 5,64), p = 0,033
Średnia zmiana wyniku SLEDAI-2K po 52 tygodniach					
<i>TULIP-1</i>	-6,00 (SE: 0,34, SD: 4,07*) N = 143	-5,30 (SE: 0,33, SD: 3,95*) N = 149	MD = -0,70 (95% CI: -1,62; 0,22) p = 0,1357		MD = -0,7 (95% CI: -1,6; 0,2)
<i>TULIP-LN1</i>	-2,4 (SE: 0,4^, SD: 2,08*) N = 27	-1,3 (SE: 0,4^, SD: 2,08*) N = 27	MD = -1,10 (95% CI: -2,21; 0,01) p = 0,0518		-

Badanie	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt w badaniu
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,5863, I ² = 0,0%	-	-	MD = -0,86 (-1,57; -0,16), p = 0,0169		-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

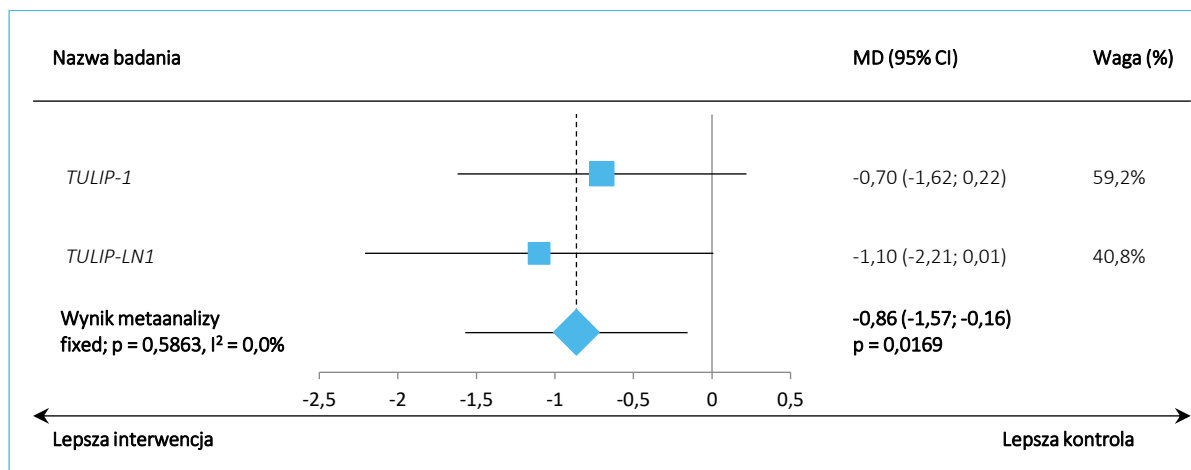
^ dane odczytane z wykresu.

W badaniu *MUSE* ogółem pacjenci otrzymujący anifrolumab częściej uzyskiwali wyróżnione progi świadczące o poprawie wyniku SLEDAI-2K. Poprawę kliniczną choroby według skali SLEDAI-2K uzyskało 62,6% chorych w grupie anifrolumabu, w porównaniu do 43,1% w grupie placebo – różnice te były istotne statystycznie, RB = 1,45 (95% CI: 1,11; 1,90), p = 0,0068, NNT = 6 (95% CI: 4; 17). Również niską aktywność choroby (SLEDAI-2K ≤ 2) odnotowywano istotnie częściej w grupie ANI: 35,4% vs 17,7%, RB = 2,00 (95% CI: 1,22; 3,29), p = 0,0061, NNT = 6 (95% CI: 4; 18). Remisję choroby według skali SLEDAI-2K (zmniejszenie wyniku do 0) odnotowano u 18,2% chorych otrzymujących anifrolumab oraz u 7,8% chorych otrzymujących placebo: RB = 2,32 (95% CI: 1,06; 5,09), p = 0,0359, NNT = 10 (95% CI: 6; 90).

Zmiana wyniku skali SLEDAI-2K po 52 tygodniach badania raportowana w badaniu *TULIP-1* wyniosła średnio -6,00 (SD: 4,07) punktów w grupie ANI, oraz -5,30 (SD: 3,95) w grupie placebo – różnice pomiędzy tymi grupami nie były znamienne statystycznie, MD = -0,70 (95% CI: -1,62; 0,22), p = 0,1357. W badaniu *TULIP-LN1* różnica pomiędzy grupami była nieco wyższa i wynosiła MD = -1,10 (95% CI: -2,21; 0,01), ale również nie była istotna statystycznie (p = 0,0518). Natomiast metaanaliza danych z obu tych badań wskazywała na istotną różnicę pomiędzy grupami, a więc na istotną poprawę wyniku SLEDAI-2K po zastosowaniu anifrolumabu: MD = -0,86 (95% CI: -1,57; -0,16), p = 0,0169. Z uwagi na fakt, że w badaniu nie odnotowano istotnej heterogeniczności (p = 0,5863), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (ang. *fixed*).

Wyniki przeprowadzonych analiz podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 19. Metaanaliza zmiany wyniku skali SLEDAI-2K, badania *MUSE* oraz *TULIP-1*.



5.4.1.1 Odpowiedź w skali SLEDAI-2K

Informacje o odpowiedzi w skali SLEDAI-2K, w podziale na poszczególne domeny narządowe tej skali odnaleziono w publikacji *Morand 2022*, prezentującej dodatkową analizę post-hoc prowadzoną w połączonej populacji badań *TULIP-1* oraz *TULIP-2*. Odpowiedź według skali SLEDAI-2K zdefiniowano ogólnie, jako zmniejszenie wyniku dla danej domeny wśród pacjentów, u których wyjściowy wynik wynosił > 0. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 41. Odpowiedź według skali SLEDAI-2K po 52 tygodniach; badania *TULIP-1* oraz *TULIP-2*.

Oceniany parametr	ANI n/N (%*)	PBO n/N (%*)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	MD (95% CI) [p,p]
Domena śluzówkowo-skinna, populacja ogółem	190/348 (54,6%)	138/351 (39,3%)	1,39 (1,18; 1,63) p < 0,0001	0,15 (0,08; 0,23) NNT = 7 (5; 13) p < 0,0001	15,4 (8,1; 22,6) p < 0,0001
Domena śluzówkowo-skinna, populacja z wysoką IFNGS	158/288 (54,9%)	109/288 (37,9%)	1,45 (1,21; 1,74) p < 0,0001	0,17 (0,09; 0,25) NNT = 6 (4; 12) p < 0,0001	17,1 (9,1; 25,1) p < 0,0001
Domena śluzówkowo-skinna, populacja z wysoką IFNGS	32/60 (53,3%)	29/63 (46,0%)	1,16 (0,81; 1,66) p = 0,4190	0,07 (-0,10; 0,25) p = 0,4170	7,3 (-10,3; 25,0) p = 0,41
Domena mięśniowo-szkieletowa, populacja ogółem	164/335 (49,0%)	141/349 (40,4%)	1,21 (1,02; 1,43) p = 0,0250	0,09 (0,01; 0,16) NNT = 12 (7; 89) p = 0,0240	8,5 (1,1; 15,8) p = 0,025
Domena mięśniowo-szkieletowa, populacja z wysoką IFNGS	143/275 (52,0%)	114/286 (39,9%)	1,30 (1,09; 1,57) p = 0,0042	0,12 (0,04; 0,20) NNT = 9 (5; 26) p = 0,0037	12 (3,8; 20,1) p = 0,0040

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Oceniany parametr	ANI n/N (%*)	PBO n/N (%*)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	MD (95% CI) [p,p]
Domena mięśniowo-szkieletowa, populacja z wysoką IFNGS	25/60 (41,7%)	31/63 (49,2%)	0,85 (0,57; 1,25) p = 0,4040	-0,08 (-0,25; 0,10) p = 0,3998	-7,6 (-25,0; 9,9) p = 0,40
Domena immunologiczna	44/237 (18,6%)	26/230 (11,3%)	1,64 (1,05; 2,57) p = 0,0306	0,07 (0,01; 0,14) NNT = 14 (8; 120) p = 0,0267	7,4 (0,5; 14,3) p = 0,037
Domena hematologiczna	23/41 (56,1%)	10/32 (31,3%)	1,80 (1,00; 3,21) p = 0,0484	0,25 (0,03; 0,47) NNT = 5 (3; 37) p = 0,0276	25,0 (2,6; 47,3) p = 0,028
Domena sercowo-oddechowa	18/30 (60,0%)	15/29 (51,7%)	1,16 (0,73; 1,83) p = 0,5246	0,08 (-0,17; 0,34) p = 0,5208	13,3 (-11,5; 38,2) p = 0,29
Domena nerkowa	8/25 (32,0%)	6/35 (17,1%)	1,87 (0,74; 4,71) p = 0,1864	0,15 (-0,07; 0,37) p = 0,1885	13,4 (-10,1; 36,9) p = 0,26
Domena naczyniowa	20/39 (51,3%)	16/40 (40,0%)	1,28 (0,79; 2,09) p = 0,3178	0,11 (-0,11; 0,33) p = 0,3111	11,3 (-10,2; 32,9) p = 0,30

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W populacji ogółem we wszystkich ocenianych domenach obserwowano spójnie większy odsetek pacjentów uzyskujących poprawę (zmniejszenie wyniku) wśród chorych otrzymujących anifrolumab, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo. Istotnie statystycznie różnice odnotowano w domenie śluzówkowo-skinnej, RB = 1,39 (95% CI: 1,18; 1,63), p < 0,0001, NNT = 7 (95% CI: 5; 13) oraz domenie mięśniowo-szkieletowej, RB = 1,21 (95% CI: 1,02; 1,43), p = 0,0250, NNT = 12 (95% CI: 7; 89). Istotne wyniki odnotowano również w tych domenach, w podgrupie chorych z wysoką IFNGS, odpowiednio p < 0,0001 oraz p = 0,0042. Anifrolumab istotnie zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi względem grupy placebo również w zakresie domeny immunologicznej: RB = 1,64 (95% CI: 1,05; 2,57), p = 0,0306, NNT = 14 (95% CI: 8; 120) oraz hematologicznej: RB = 1,80 (95% CI: 1,00; 3,21), p = 0,0484, NNT = 5 (95% CI: 3; 37).

5.4.1 Aktywność choroby w skali BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*)

Skala BILAG obejmuje ocenę 97 zagadnień dotyczących 9 narządów, wszystkie objawy w zakresie poszczególnych narządów mają jednakową wagę.

Informacje odnośnie zmiany wyniku skali BILAG po 52 tygodniach badania przedstawiono w próbie *TU-LIP-1*. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Tabela 42. Informacje o zmianie wyniku skali BILAG po 52 tygodniach badania *TULIP-1*.

Badanie	ANI średnia (SD), N	PBO średnia (SD), N	MD (95% CI)*
<i>TULIP-1</i>	-13,00 (8,01) N = 143	-10,70 (7,72) N = 147	-2,30 (-4,11;-0,49) p = 0,0128

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zmiana wyniku skali BILAG w badaniu *TULIP-1* wynosiła -13,00 (SD: 8,01) punktów w grupie ANI, oraz -10,70 (SD: 7,72) w grupie placebo – różnice pomiędzy tymi grupami były istotne statystycznie, co wskazywało na znamienne poprawę wyniku skali BILAG po zastosowaniu anifrolumabu, w porównaniu do placebo: MD = -2,30 (95% CI: -4,11; -0,49), p = 0,0128.

5.4.1.1 Odpowiedź w skali BILAG

Informacje odnośnie odpowiedzi pacjentów na leczenie według skali BILAG-2004 przedstawiono w publikacji *Morand 2022*, przedstawiającej dodatkową analizę post-hoc w połączonej populacji badań *TULIP-1* oraz *TULIP-2*. Ponadto odnaleziono dane dotyczące odpowiedzi utrzymującej się przez co najmniej 12 miesięcy (doniesienie konferencyjne *Van Vollenhoven 2022*). Odpowiedź zdefiniowano przez uzyskanie zmniejszenia wyjściowego wyniku oceny ze stopnia A (ciężka choroba), do stopnia B (umiarkowana choroba), C (łagodna choroba) lub D (brak objawów choroby) lub zmniejszenie z wyjściowego stopnia B do stopnia C lub D. Ocenę prowadzono w 52 tygodniach obserwacji i przedstawiono wyniki dla w podziale na poszczególne domeny rozpatrywanej skali. Wyniki umieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Odpowiedź według skali BILAG po 52 tygodniach; badania *TULIP-1* oraz *TULIP-2*.

Oceniany parametr	ANI n/N (%*)	PBO n/N (%*)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	MD (95% CI) [p.p]
Ogólna odpowiedź w skali BILAG					
Domena mięśniowo-szkieletowa, populacja ogółem	176/317 (55,5%)	143/328 (43,6%)	1,27 (1,09; 1,49) p = 0,0027	0,12 (0,04; 0,20) NNT = 9 (6; 24) p = 0,0023	11,8 (4,2; 19,4) p = 0,0025
Domena mięśniowo-szkieletowa, populacja z wysoką IFNGS	143/257 (55,6%)	114/268 (42,5%)	1,31 (1,10; 1,56) p = 0,0029	0,13 (0,05; 0,22) NNT = 8 (5; 22) p = 0,0025	13,0 (4,5; 21,4) p = 0,0026
Domena mięśniowo-szkieletowa, populacja z wysoką IFNGS	33/60 (55,0%)	29/60 (48,3%)	1,14 (0,80; 1,61) p = 0,4663	0,07 (-0,11; 0,25) p = 0,4640	6,6 (-11,2; 24,4) p = 0,46
Domena śluzówkowo-skórna, populacja ogółem	168/315 (53,3%)	119/312 (38,1%)	1,40 (1,17; 1,67) p = 0,0002	0,15 (0,07; 0,23) NNT = 7 (5; 14) p = 0,0001	15,5 (7,8; 23,2) p < 0,0001
Domena śluzówkowo-skórna, populacja z wysoką IFNGS	139/261 (53,3%)	97/259 (37,5%)	1,42 (1,17; 1,73) p = 0,0004	0,16 (0,07; 0,24) NNT = 7 (5; 14) p = 0,0002	16,1 (7,7; 24,6) p < 0,0001

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Oceniany parametr	ANI n/N (%*)	PBO n/N (%*)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	MD (95% CI) [p,p]
Domena śluzówkowo-skórna, populacja z wysoką IFNGS	29/54 (53,7%)	22/53 (41,5%)	1,29 (0,86; 1,94) p = 0,2118	0,12 (-0,07; 0,31) p = 0,2032	12,2 (-6,6; 31,0) p = 0,20
Domena sercowo-oddechowa	16/30 (53,3%)	14/27 (51,9%)	1,03 (0,63; 1,69) p = 0,9110	0,01 (-0,24; 0,27) p = 0,9109	9,2 (-15,6; 34,0) p = 0,47
Domena nerkowa	7/25 (28,0%)	9/32 (28,1%)	1,00 (0,43; 2,30) p = 0,9917	0,00 (-0,24; 0,23) p = 0,9917	-0,7 (-25,6; 24,2) p = 0,96
Domena ogólnoustrojowa	13/25 (52,0%)	7/17 (41,2%)	1,26 (0,64; 2,50) p = 0,5022	0,11 (-0,20; 0,41) p = 0,4869	4,0 (-27,1; 35,1) p = 0,80
1-stopniowa poprawa (A do B lub B do C)					
Domena mięśniowo-szkieletowa	48/317 (15,1%)	49/328 (14,9%)	1,01 (0,70; 1,46) p = 0,9425	0,00 (-0,05; 0,06) p = 0,9425	-
Domena śluzówkowo-skórna	70/315 (22,2%)	64/312 (20,5%)	1,08 (0,80; 1,46) p = 0,6018	0,02 (-0,05; 0,08) p = 0,6015	-
Domena sercowo-oddechowa	0/30 (0,0%)	0/27 (0,0%)	-	-	-
Domena nerkowa	3/25 (12,0%)	5/32 (15,6%)	0,77 (0,20; 2,91) p = 0,6978	-0,04 (-0,22; 0,14) p = 0,6915	-
Domena ogólnoustrojowa	2/25 (8,0%)	3/17 (17,7%)	0,45 (0,08; 2,43) p = 0,3560	-0,10 (-0,31; 0,11) p = 0,3682	-
2-stopniowa poprawa (A do C)					
Domena mięśniowo-szkieletowa	28/317 (8,8%)	20/328 (6,1%)	1,45 (0,83; 2,52) p = 0,1888	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1864	-
Domena śluzówkowo-skórna	15/315 (4,8%)	8/312 (2,6%)	1,86 (0,80; 4,32) p = 0,1504	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1420	-
Domena sercowo-oddechowa	0/30 (0,0%)	0/27 (0,0%)	-	-	-
Domena nerkowa	0/25 (0,0%)	0/32 (0,0%)	-	-	-
Domena ogólnoustrojowa	0/25 (0,0%)	0/17 (0,0%)	-	-	-
2-stopniowa poprawa (B do D)					
Domena mięśniowo-szkieletowa	72/317 (22,7%)	52/328 (15,9%)	1,43 (1,04; 1,98) p = 0,0284	0,07 (0,01; 0,13) NNT = 15 (8; 128) p = 0,0269	-
Domena śluzówkowo-skórna	67/315 (21,3%)	36/312 (11,5%)	1,84 (1,27; 2,68) p = 0,0013	0,10 (0,04; 0,15) NNT = 11 (7; 26) p = 0,0009	-
Domena sercowo-oddechowa	15/30 (50,0%)	14/27 (51,9%)	0,96 (0,58; 1,61) p = 0,8889	-0,02 (-0,28; 0,24) p = 0,8889	-
Domena nerkowa	4/25 (16,0%)	4/32 (12,5%)	1,28 (0,35; 4,62) p = 0,7062	0,04 (-0,15; 0,22) p = 0,7090	-
Domena ogólnoustrojowa	11/25 (44,0%)	4/17 (23,5%)	1,87 (0,71; 4,91) p = 0,2033	0,20 (-0,08; 0,48) p = 0,1522	-

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Oceniany parametr	ANI n/N (%*)	PBO n/N (%*)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	MD (95% CI) [p,p]
3-stopniowa poprawa (A do D)					
Domena mięśniowo-szkieletowa	28/317 (8,8%)	22/328 (6,7%)	1,32 (0,77; 2,25) p = 0,3147	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3135	-
Domena śluzówkowo-skórna	16/315 (5,1%)	11/312 (3,5%)	1,44 (0,68; 3,05) p = 0,3410	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,3372	-
Domena sercowo-oddechowa	1/30 (3,3%)	0/27 (0,0%)	2,71 (0,12; 63,84) p = 0,5363	0,03 (-0,06; 0,12) p = 0,4682	-
Domena nerkowa	0/25 (0,0%)	0/32 (0,0%)	-	-	-
Domena ogólnoustrojowa	0/25 (0,0%)	0/17 (0,0%)	-	-	-
Utrzymująca się przez przynajmniej 12 miesięcy odpowiedź BILAG, ocena w tygodniach 4-52 (doniesienie konferencyjne Van Vollenhoven 2022)					
Domena mięśniowo-szkieletowa	63*/317 (19,9%)	43*/328 (13,1%)	1,52 (1,06; 2,16) p = 0,0219	0,07 (0,01; 0,12) NNT = 15 (9; 96) p = 0,0203	-
Domena śluzówkowo-skórna	54*/315 (17,1%)	22*/312 (7,1%)	2,43 (1,52; 3,89) p = 0,0002	0,10 (0,05; 0,15) NNT = 10 (7; 20) p < 0,0001	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, odpowiedź w skali BILAG-2004 obserwowano w większości przypadków częściej u pacjentów otrzymujących anifrolumab, w porównaniu do placebo. Istotny statystycznie wynik, wskazujący na skuteczne działanie anifrolumabu w porównaniu z placebo, dla poprawy niezależnie od jej stopnia obserwowano w przypadku domeny mięśniowo-szkieletowej, RB = 1,27 (95% CI: 1,09; 1,49), p = 0,0027, NNT = 9 (95% CI: 6; 24) oraz domeny śluzówkowo-skórnej, RB = 1,40 (95% CI: 1,17; 1,67), p = 0,0002, NNT = 7 (95% CI: 5; 14). Istotne wyniki odnotowano również dla tych domen w podgrupie chorych z wysoką IFNGS, odpowiednio p = 0,0029 oraz 0,0004, ale wśród chorych z niską IFNGS nie obserwowano istotnych różnic, p = 0,4663 oraz p = 0,2118. Podobnie, dla pozostałych rozpatrywanych domen nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Analizując osobno odpowiedź z określonym stopniem poprawy (zmiana wyniku o 1, 2 lub 3 stopnie), w większości przypadków nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami – jedyne istotne wyniki obserwowano dla 2-stopniowej poprawy, ze stopnia B do stopnia D, w domenach mięśniowo-szkieletowej, RB = 1,43 (95% CI: 1,04; 1,98), p = 0,0284, NNT = 15 (95% CI: 8; 128) oraz śluzówkowo-skórnej, RB = 1,84 (95% CI: 1,27; 2,68), p = 0,0013, NNT = 11 (95% CI: 7; 26).

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi według kryteriów BICLA, która utrzymywała się przez co najmniej 12 miesięcy (ocena w tygodniach 4-52), było istotnie większe po zastosowaniu anifrolumabu

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

w porównaniu do placebo, zarówno pod względem domeny mięśniowo-szkieletowej, RB = 1,52 (95% CI: 1,06; 2,16), p = 0,0219, NNT = 15 (95% CI: 9; 96), jak i słuźówkowo-skórnej, RB = 2,43 (95% CI: 1,52; 3,89), p = 0,0002, NNT = 10 (95% CI: 7; 20).

5.4.1.2 Istotna (*major*) odpowiedź kliniczna

W badaniu *MUSE* przedstawiono informacje odnośnie prawdopodobieństwa uzyskania przez pacjentów istotnej (ang. *major*) odpowiedzi klinicznej według skali BILAG. Odpowiedź taką definiowano jako uzyskanie wyniku „C” lub lepszego dla każdej z domen skali oceniającej czynność narządów w 24 tygodniu leczenia, i utrzymanie jej do końca okresu obserwacji w 52 tygodniu. Wyniki dla tego punktu końcowego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 44. Prawdopodobieństwo uzyskania istotnej odpowiedzi klinicznej według skali BILAG, badanie *MUSE*.

Badanie	ANI n/N (%*)	PBO n/N (%*)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt w badaniu: OR (90% CI)
<i>MUSE</i>	19/99 (19,2%)	7/102 (6,9%)	2,80 (1,23; 6,36) p = 0,0141	0,12 (0,03; 0,22) NNT = 9 (5; 32) p = 0,0085	3,24 (1,49; 7,04) p = 0,012

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Pacjenci otrzymujący anifrolumab częściej uzyskiwali istotną odpowiedź kliniczną według skali BILAG niż chorzy z grupy placebo – odsetki takich pacjentów wyniosły odpowiednio 19,2% oraz 6,9% i wskazywały na istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami: RB = 2,80 (95% CI: 1,23; 6,36), p = 0,0141, NNT = 9 (95% CI: 5; 32).

5.4.2 Rozległość i ciężkość zmian skórnych CLASI (*Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index*)

Informacje o liczbie pacjentów, u których odnotowano zmniejszenie (poprawę) wskaźnika CLASI o przynajmniej 50% przedstawiono w każdym z analizowanych badań. Dane raportowano zarówno dla oceny po 12 tygodniach leczenia (badania *TULIP-1* oraz *TULIP-2*), a także po 52 tygodniach (*MUSE*, *TULIP-1*). Dodatkowe wyniki dla opisywanego punktu końcowego odnaleziono w doniesieniu konferencyjnym *Werth 2020* oraz publikacji *Morand 2022*. Uzyskane wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 45. Zmniejszenie wyniku wskaźnika CLASI o $\geq 50\%$, badania *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*.

Badanie	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt w badaniu
Pacjenci ze zmniejszeniem wyniku CLASI o $\geq 50\%$ po 12 tygodniach wśród chorych z wyjściowym CLASI ≥ 10					
<i>MUSE</i> **	13/27 (48,2%)	4/26 (15,4%)	3,13 (1,17; 8,36) p = 0,0229	0,33 (0,09; 0,56) NNT = 4 (2; 11) p = 0,0061	MD = 32,8 (95% CI: 8,4; 57,1)
<i>TULIP-1</i> [^]	24/58 (41,4%)	14/54 (25,9%)	1,60 (0,93; 2,75) p = 0,0927	0,15 (-0,02; 0,33) p = 0,0790	MD = 17,0 (95% CI: -0,3; 34,3) p = 0,054
<i>TULIP-2</i>	24/49 (49,0%)	10/40 (25,0%)	1,96 (1,07; 3,60) p = 0,0302	0,24 (0,05; 0,43) NNT = 5 (3; 22) p = 0,0154	MD = 24,0 (95% CI: 4,3; 43,6) p = 0,04
<i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> ^{^^}	49/107 (45,8%)	24/94 (25,5%)	1,79 (1,20; 2,68) p = 0,0044	0,20 (0,07; 0,33) NNT = 5 (4; 14) p = 0,0021	MD = 21,0 (95% CI: 8,1; 34,0) p = 0,0015
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,4955, I² = 0,0%	61/134 (45,5%)	28/120 (23,3%)	1,94 (1,34; 2,82) p = 0,0005	0,22 (0,11; 0,33) NNT = 5 (3; 10); p = 0,0001	-
Pacjenci ze zmniejszeniem wyniku CLASI o $\geq 50\%$ po 52 tygodniach wśród chorych z wyjściowym CLASI ≥ 10					
<i>MUSE</i>	17/27 (63,0%)	8/26 (30,8%)	2,05 (1,07; 3,90) p = 0,0296	0,32 (0,07; 0,58) NNT = 4 (2; 15) p = 0,0131	OR = 4,49 (90% CI: 1,67; 12,12) p = 0,013
<i>TULIP-1</i>	33/58 (56,9%)	23/54 (42,6%)	1,34 (0,91; 1,96) p = 0,1376	0,14 (-0,04; 0,33) p = 0,1264	MD = 14,2 (95% CI: -3,7; 32,2)
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,2631, I² = 20,1%	50/85 (58,8%)*	31/80 (38,8%)*	1,52 (1,09; 2,11) p = 0,0129	0,20 (0,05; 0,35) NNT = 5 (3; 20); p = 0,0083	-
Pacjenci ze zmniejszeniem wyniku CLASI o $\geq 75\%$ po 12 tygodniach wśród chorych z wyjściowym CLASI ≥ 10 (doniesienie Werth 2020)					
<i>TULIP-1</i>	13/58 (22,4%)	3/54 (5,6%)	4,03 (1,22; 13,39) p = 0,0226	0,17 (0,05; 0,29) NNT = 6 (4; 23) p = 0,0075	MD = 17,4 (95% CI: 3,1; 31,8) p = 0,017
<i>TULIP-2</i>	9/49 (18,4%)	4/40 (10,0%)	1,84 (0,61; 5,52) p = 0,2792	0,08 (-0,06; 0,23) p = 0,2509	MD = 8,4 (95% CI: 7,2; 23,9) p = 0,292
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,3408, I² = 0,0%	22/107 (20,6%)	7/94 (7,4%)	2,75 (1,23; 6,11) p = 0,0134	0,13 (0,04; 0,22) NNT = 8 (5; 27); p = 0,0059	-
Pacjenci ze zmniejszeniem wyniku CLASI o $\geq 50\%$ po 12 tygodniach wśród chorych z wyjściowym CLASI > 0 (doniesienie Werth 2020)					
<i>TULIP-1</i>	74/174 (42,5%)	54/178 (30,3%)	1,40 (1,06; 1,86) p = 0,0188	0,12 (0,02; 0,22) NNT = 9 (5; 46) p = 0,0166	MD = 11,8 (95% CI: 1,8; 21,7) p = 0,020
<i>TULIP-2</i>	78/174 (44,8%)	54/170 (31,8%)	1,41 (1,07; 1,86) p = 0,0141	0,13 (0,03; 0,23) NNT = 8 (5; 35) p = 0,0119	MD = 13,3 (95% CI: 3,1; 23,5) p = 0,010

Badanie	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt w badaniu
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,9736, I² = 0,0%					
	152/348 (43,7%)	108/348 (31,0%)	1,41 (1,16; 1,71) p = 0,0007	0,13 (0,05; 0,20) NNT = 8 (6; 19); p = 0,0005	-
Pacjenci ze zmniejszeniem wyniku CLASI o ≥ 75% po 12 tygodniach wśród chorych z wyjściowym CLASI > 0 (doniesienie Werth 2020)					
<i>TULIP-1</i>	39/174 (22,4%)	22/178 (12,4%)	1,81 (1,12; 2,93) p = 0,0149	0,10 (0,02; 0,18) NNT = 10 (6; 46) p = 0,0122	MD = 9,8 (95% CI: 1,5; 18,1) p = 0,020
<i>TULIP-2</i>	43/174 (24,7%)	31/170 (18,2%)	1,36 (0,90; 2,04) p = 0,1468	0,06 (-0,02; 0,15) p = 0,1420	MD = 6,3 (95% CI: -2,7; 15,3) p = 0,170
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,3650, I² = 0,0%					
	82/348 (23,6%)	53/348 (15,2%)	1,54 (1,13; 2,11) p = 0,0063	0,08 (0,02; 0,14) NNT = 13 (8; 41); p = 0,0054	-
Czas do uzyskania poprawy CLASI o ≥ 50% utrzymującej się do 52 tygodnia wśród chorych z wyjściowym CLASI ≥ 10 (doniesienie Werth 2020)					
<i>TULIP-1</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana [dni]: 221 vs NO ▪ HR = 1,91 (95% CI: 1,14; 3,27) 				
<i>TULIP-2</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana [dni]: 284 vs 336 ▪ HR = 1,55 (95% CI: 0,87; 2,85) 				
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,6059, I² = 0,0%					
	▪ HR = 1,74 (1,17; 2,58), p = 0,0058				

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane z *EPAR 2022*;

^ dane z doniesienia *Werth 2020* różniły się nieco od wyniku raportowanego w publikacji głównej i wynosiły 25/58 (43,6%) vs 14/54 (24,9%), MD = 18,7 (95% CI: 1,4; 36,0), p = 0,034;

^^ dane z publikacji *Morand 2022* – zgodne z informacjami przedstawionymi w publikacji *Vital 2022*.

Przynajmniej 50% poprawę wyniku skali CLASI obserwowano częściej w grupie ANI vs PBO już po pierwszych 12 tygodniach leczenia – w przypadku badania *TULIP-2*, obserwowane różnice były znamienne statystycznie (p = 0,0302). Trend ten utrzymywał się w dalszym okresie leczenia – istotne różnice świadczące o większym prawdopodobieństwie uzyskania opisywanej poprawy w grupie ANI względem grupy PBO odnotowano również po 52 tygodniach leczenia w badaniu *MUSE* (p = 0,0296).

Wyniki metaanalizy danych dla oceny prawdopodobieństwa uzyskania poprawy CLASI o przynajmniej 50% po 12 tygodniach leczenia wskazywały na jego istotne zwiększenie po zastosowaniu anifrolumabu: RB = 1,94 (95% CI: 1,34; 2,82), p = 0,0005, NNT = 5 (95% CI: 3; 10). Obliczenia wykonano przy założeniu modelu efektów stałych (*fixed*), z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych (p = 0,4955, I² = 0,0%). Metaanaliza danych zebranych w okresie 52 tygodni również wskazywała na istotne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania opisywanej poprawy wyniku CLASI w grupie ANI: RB = 1,52 (95% CI: 1,09; 2,11), p = 0,0129, NNT = 5 (95% CI: 3; 20). W obliczeniach również wykorzystano

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

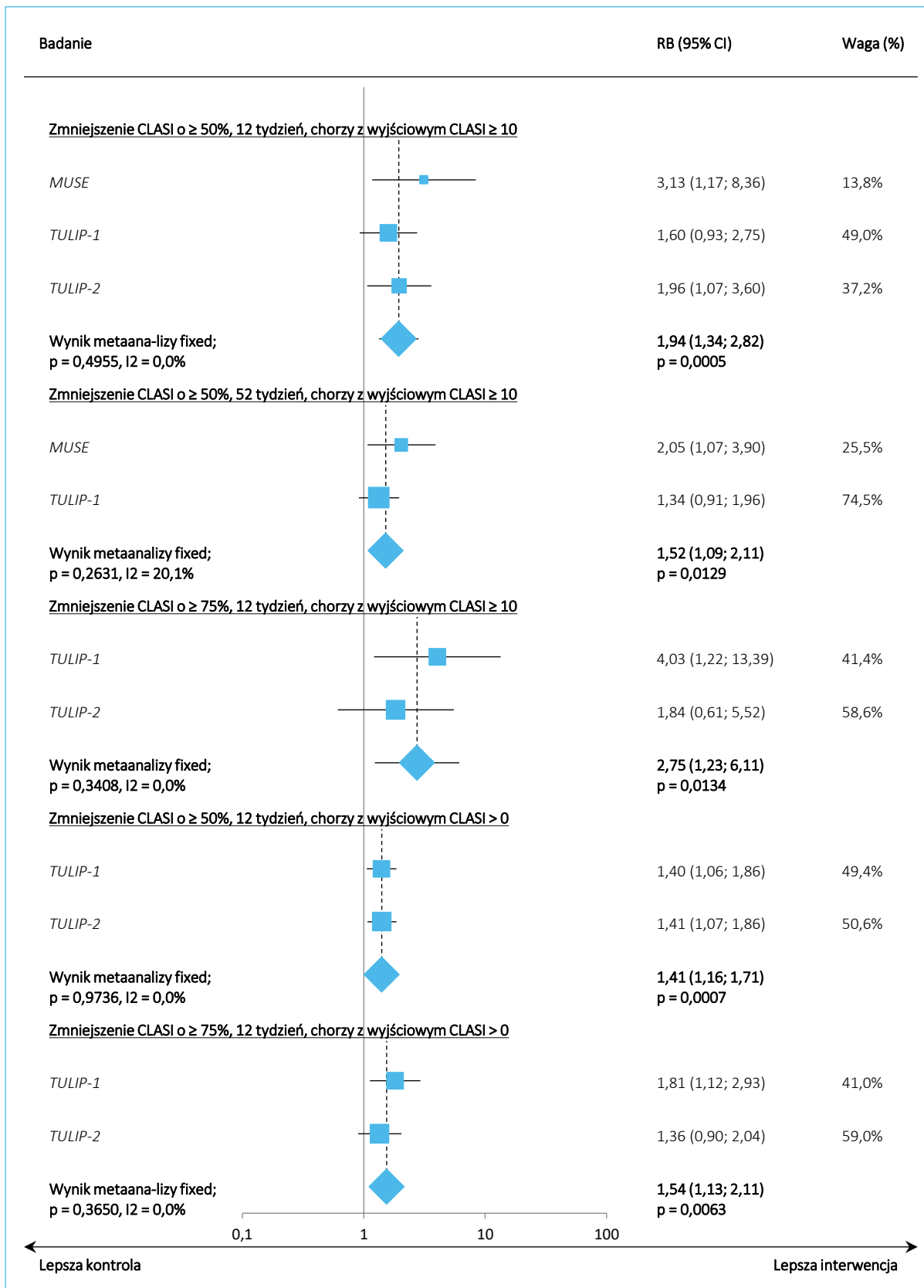
model efektów stałych, z uwagi na odnotowanie braku istotnej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,2631$, $I^2 = 20,1\%$).

Autorzy doniesienia *Werth 2020* przedstawili dodatkowe informacje odnośnie poprawy wyniku wskaźnika CLASI – przedstawiono odsetek pacjentów uzyskujących poprawę tego wyniku o przynajmniej 75% po 12 tygodniach leczenia w populacji chorych z wyjściowym wynikiem CLASI wynoszącym przynajmniej 10 punktów, a także odsetki pacjentów uzyskujących poprawę o przynajmniej 50% oraz przynajmniej 75%, wśród pacjentów z wyjściowym wynikiem CLASI > 0. Wszystkie metaanalizy dla tych dodatkowych ocen wskazywały na istotne zwiększenie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę wyniku CLASI o przynajmniej 50%, a także o przynajmniej 75% po zastosowaniu anifrolumabu, niezależnie od tego czy rozpatrywano wynik w populacji chorych z wyjściowym CLASI ≥ 10 punktów, czy CLASI > 0 punktów.

Autorzy doniesienia ocenili również czas do uzyskania poprawy CLASI o $\geq 50\%$ utrzymującej się do 52 tygodnia wśród chorych z wyjściowym CLASI ≥ 10 . W badaniu *TULIP-1* mediana tego czasu w grupie ANI wyniosła 221 dni, natomiast w grupie placebo nie została osiągnięta. W badaniu *TULIP-2* mediany zostały osiągnięte w obu grupach i wyniosły 284 dni w grupie ANI oraz 336 dni w grupie PBO. Metaanaliza danych (metoda odwrotnych wariacji) wskazywała na istotne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania opisywanej poprawy wyniku CLASI: HR = 1,74 (95% CI: 1,17; 2,58), $p = 0,0058$.

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz podsumowano dodatkowo na wykresach poniżej.

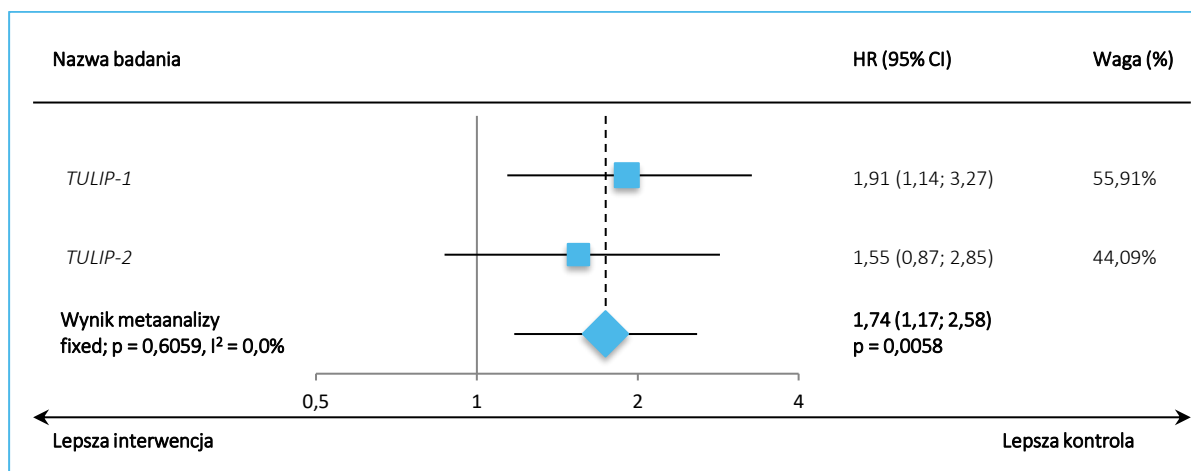
Wykres 20. Korzyść względna (RB) wystąpienia poprawy wyniku CLASI po 12 i 52 tyg. leczenia, badania MUSE, TULIP-1 oraz TULIP-2.



Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Wykres 21. Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy CLASI o $\geq 50\%$ utrzymującej się do 52 tygodnia wśród chorych z wyjściowym CLASI ≥ 10 ; badania *TULIP-1* oraz *TULIP-2*.



5.4.2.1 Analiza poszczególnych domen wskaźnika CLASI-A

Informacje z zintegrowanej analizy prób *TULIP-1* i *TULIP-2* na temat oceny poszczególnych domen wskaźnika CLASI-A po 24 tygodniach odnaleziono w doniesieniu konferencyjnym *Werth 2022*. Wyniki podano dla dwóch wyróżnionych podgrup: pacjentów z przewlekłą manifestacją skórno-śluzówkową (odpowiadająca przewlekłej postaci skórnej TRU i toczniowi krążkowemu [ang. *chronic/discoid CLE*]), określoną poprzez nasilenie rumienia ≥ 4 pkt. oraz łuski/hipertrofii ≥ 2 pkt. i łysienie ≥ 1 pkt. lub zajęcie błon śluzowych o wartości 1 pkt., oraz chorych z rozszerzoną manifestacją skórno-śluzówkową (odpowiadającą wszystkim podtypom postaci skórnej TRU), którzy spełnili wymienione kryteria przewlekłej postaci lub z nasileniem rumienia ocenionym na ≥ 8 pkt.

U pacjentów poddanych terapii anifrolumabem obserwowano istotnie częściej zmniejszenie nasilenia rumienia w porównaniu do grupy placebo, niezależnie od stopnia redukcji ($\geq 25\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 60\%$), jak i wyróżnionej podgrupy. Również w przypadku oceny łuski/hipertrofii chorzy z grupy interwencji uzyskiwali znamienne częściej zmniejszenie ich nasilenia (dla redukcji o $\geq 25\%$ i $\geq 50\%$, z wyjątkiem punktu $\geq 10\%$) oraz częściej utrzymywali oni stan bez dalszego pogorszenia się zmian skórnych (brak nowych zmian lub pogorszenia w jakiegokolwiek lokalizacji). Z kolei w domenach „łysienie” i „zajęcia błon śluzowych” nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami. Opisane dane przedstawiono szczegółowo w tabeli poniżej.

Tabela 46. Analiza poszczególnych domen wskaźnika CLASI po 24 tygodniach; badania *TULIP-1* i *TULIP-2*; doniesienie konferencyjne *Werth 2022*.

Punkt końcowy	Przewlekła manifestacja skórno-słuzówkowa		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Rozszerzona manifestacja skórno-słuzówkowa		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)			ANI n/N (%)	PBO n/N (%)		
Zmniejszenie nasilenia rumienia								
≥ 25%	53/60 (88,3%)	32/50 (64,0%)	1,38 (1,10; 1,73) p = 0,0055	0,24 (0,09; 0,40) NNT = 5 (3; 12) p = 0,0022	93/107 (86,9%)	68/96 (70,8%)	1,23 (1,06; 1,42) p = 0,0067	0,16 (0,05; 0,27) NNT = 7 (4; 21) p = 0,0046
≥ 50%	42/60 (70,0%)	22/50 (44,0%)	1,59 (1,12; 2,27) p = 0,0101	0,26 (0,08; 0,44) NNT = 4 (3; 13) p = 0,0046	71/107 (66,4%)	47/96 (49,0%)	1,36 (1,06; 1,73) p = 0,0149	0,17 (0,04; 0,31) NNT = 6 (4; 26) p = 0,0111
≥ 60%	34/60 (56,7%)	18/50 (36,0%)	1,57 (1,02; 2,42) p = 0,0390	0,21 (0,02; 0,39) NNT = 5 (3; 42) p = 0,0267	61/107 (57,0%)	32/96 (33,3%)	1,71 (1,23; 2,37) p = 0,0013	0,24 (0,10; 0,37) NNT = 5 (3; 10) p = 0,0005
Zmniejszenie nasilenia łuski lub hipertrofii								
≥ 10%	49/60 (81,7%)	34/50 (68,0%)	1,20 (0,96; 1,50) p = 0,1103	0,14 (-0,03; 0,30) p = 0,0986	55/107 (51,4%)	38/96 (39,6%)	1,30 (0,95; 1,77) p = 0,0967	0,12 (-0,02; 0,25) p = 0,0889
≥ 25%	47/60 (78,3%)	30/50 (60,0%)	1,31 (1,00; 1,70) p = 0,0465	0,18 (0,01; 0,35) NNT = 6 (3; 83) p = 0,0358	53/107 (49,5%)	34/96 (35,4%)	1,40 (1,00; 1,95) p = 0,0470	0,14 (0,01; 0,28) NNT = 8 (4; 154) p = 0,0399
≥ 50%	46/60 (76,7%)	28/50 (56,0%)	1,37 (1,03; 1,82) p = 0,0294	0,21 (0,03; 0,38) NNT = 5 (3; 31) p = 0,0201	51/107 (47,7%)	31/96 (32,3%)	1,48 (1,04; 2,10) p = 0,0298	0,15 (0,02; 0,29) NNT = 7 (4; 49) p = 0,0236
Brak nowych zmian lub pogorszenia istniejących w jakiegokolwiek okolicy ciała	44/60 (73,3%)	26/50 (52,0%)	1,41 (1,04; 1,92) p = 0,0281	0,21 (0,04; 0,39) NNT = 5 (3; 29) p = 0,0188	81/107 (75,7%)	56/96 (58,3%)	1,30 (1,06; 1,59) p = 0,0108	0,17 (0,05; 0,30) NNT = 6 (4; 22) p = 0,0077
Łysienie								
Zmniejszenie o ≥ 1 pkt. przy wyjściowej wartości ≥ 1 pkt.	25/60 (41,7%)	19/50 (38,0%)	1,10 (0,69; 1,74) p = 0,6970	0,04 (-0,15; 0,22) p = 0,6953	35/107 (32,7%)	27/96 (28,1%)	1,16 (0,76; 1,77) p = 0,4806	0,05 (-0,08; 0,17) p = 0,4773
Brak pogorszenia	56/60 (93,3%)	48/50 (96,0%)	0,97 (0,89; 1,06) p = 0,5312	-0,03 (-0,11; 0,06) p = 0,5302	102/107 (95,3%)	92/96 (95,8%)	0,99 (0,94; 1,06) p = 0,8607	-0,01 (-0,06; 0,05) p = 0,8607
Zajęcie błon śluzowych								
Zmniejszenie o 1 pkt. przy	25/60 (41,7%)	13/50 (26,0%)	1,60 (0,92; 2,79) p = 0,0960	0,16 (-0,02; 0,33) p = 0,0779	39/107 (36,4%)	23/96 (24,0%)	1,52 (0,98; 2,35) p = 0,0589	0,12 (0,00; 0,25) p = 0,0500

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Punkt końcowy	Przewlekła manifestacja skórno-słuzówkowa		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Rozszerzona manifestacja skórno-słuzówkowa		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)			ANI n/N (%)	PBO n/N (%)		
wyjściowej wartości 1 pkt.								
Brak pogorszenia	57/60 (95,0%)	48/50 (96,0%)	0,99 (0,91; 1,07) p = 0,8001	-0,01 (-0,09; 0,07) p = 0,8001	103/107 (96,3%)	91/96 (94,8%)	1,02 (0,96; 1,08) p = 0,6148	0,01 (-0,04; 0,07) p = 0,6142

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.4.2.2 Analiza w podgrupach wyróżnionych względem sygnatury genowej IFN

W publikacji *Vital 2022* przedstawiono wyniki analizy odsetków pacjentów uzyskujących zmniejszenie CLASI-A o $\geq 50\%$ po 12 tygodniach wśród chorych z wyjściowym CLASI-A ≥ 10 w połączonych populacjach badań *TULIP-1* i *TULIP-2*. Podano wyniki dla całej populacji oraz w podgrupach wyróżnionych względem sygnatury genowej IFN. Ogółem obserwowano istotne zwiększenie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w grupie chorych stosujących anifrolumab, RD = 21,0 (95% CI: 8,1; 34,0), p = 0,001. Podobne zmiany stwierdzono wśród osób z wysoką ekspresją genów sygnatury genowej IFN, RD = 22,6 (95% CI: 8,4; 36,9), p = 0,002, natomiast w podgrupie z niską ekspresją odsetki w obu ramionach badań były zbliżone (p = 0,692).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Zmniejszenie wyniku wskaźnika CLASI-A o $\geq 50\%$, badania *TULIP-1* oraz *TULIP-2* (publikacja *Vital 2022*).

Badanie	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RD (95% CI), p
Pacjenci ze zmniejszeniem wyniku CLASI-A o $\geq 50\%$ po 12 tygodniach wśród chorych z wyjściowym CLASI-A ≥ 10					
Ogółem	49/107 (46,0%)	24/94 (24,9%)	1,79 (1,20; 2,68) p = 0,0044	0,20 (0,07; 0,33) NNT = 5 (4; 14) p = 0,0021	21,0 (8,1; 34,0) p = 0,001
Wysoka ekspresja genów sygnatury genowej IFN	47/93 (50,5%)	23/81 (27,9%)	1,78 (1,19; 2,66) p = 0,0047	0,22 (0,08; 0,36) NNT = 5 (3; 13) p = 0,0021	22,6 (8,4; 36,9) p = 0,002
Niska ekspresja genów sygnatury genowej IFN	2/14 (15,0%)	1/13 (8,3%)	1,86 (0,19; 18,13) p = 0,5944	0,07 (-0,17; 0,30) p = 0,5802	6,7 (-26,3; 39,6) p = 0,692

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

5.4.3 Liczba tkliwych oraz opuchniętych stawów

Informacje o przynajmniej 50% zmniejszeniu liczby tkliwych (ang. *tender*) lub opuchniętych (ang. *swollen*) stawów w czasie 52 tygodni obserwacji przedstawiono w każdym z analizowanych badań (*MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*). Ocenę wykonano w populacji pacjentów, którzy wyjściowo mieli przynajmniej 8 (*MUSE*, *TULIP-1*) lub 6 (*TULIP-2*) tkliwych oraz opuchniętych stawów. Odnaleziono także wyniki w połączonych populacjach badań *TULIP-1* i *TULIP-2* (ocena w populacji chorych ≥ 6 tkliwymi i opuchniętymi stawami) (*Vital 2022*, *Morand 2022*). Dodatkowo, w publikacji *Morand 2022* przedstawiono ocenę zmniejszenia liczby tkliwych oraz opuchniętych stawów o przynajmniej 50% w podgrupach pacjentów z wyjściową liczbą takich stawów 6 lub 8. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 48. Zmniejszenie liczby tkliwych lub opuchniętych stawów o $\geq 50\%$, badania *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*.

Badanie	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt w badaniu
Zmniejszenie $\geq 50\%$ liczby tkliwych i opuchniętych stawów po 52 tygodniach					
<i>MUSE</i>	32/46 (69,6%)	18/37 (48,7%)	1,43 (0,98; 2,10) p = 0,0667	0,21 (0,00; 0,42) NNT = 5 (3; 3151) p = 0,0497	OR = 2,67 (90% CI: 1,23; 5,82) p = 0,038
<i>TULIP-1</i>	33/70 (47,1%)	22/68 (32,4%)	1,46 (0,95; 2,23) p = 0,0817	0,15 (-0,01; 0,31) p = 0,0724	MD = 14,7 (95% CI: -1,4; 30,8)
<i>TULIP-2</i>	30/71 (42,3%)	34/90 (37,8%)	1,12 (0,77; 1,64) p = 0,5634	0,04 (-0,11; 0,20) p = 0,5650	MD = 4,7 (95% CI: 10,6; 20,0)
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,5741, I ² = 0,0%	95/187 (50,8%)*	74/195 (37,9%)*	1,31 (1,04; 1,65) p = 0,0212	0,12 (0,02; 0,22) NNT = 9 (5; 50); p = 0,0182	-
Połączona analiza <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (<i>Vital 2022</i>)	81/164 (49,4%)	71/190 (36,8%)	1,32 (1,04; 1,68) p = 0,0231	0,12 (0,02; 0,22) NNT = 9 (5; 58) p = 0,0220	RD = 12,6 (95% CI: 2,4; 22,9) p = 0,016
Zmniejszenie $\geq 50\%$ liczby tkliwych i opuchniętych stawów po 52 tygodniach wśród chorych z ≥ 6 opuchniętymi stawami wyjściowo					
<i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> (<i>Morand 2022</i>)	99/174 (56,9%)	92/200 (46,0%)	1,24 (1,01; 1,51) p = 0,0355	0,11 (0,01; 0,21) NNT = 10 (5; 125) p = 0,0343	MD = 11,4 (95% CI: 1,3) p = 0,027
Zmniejszenie $\geq 50\%$ liczby tkliwych i opuchniętych stawów po 52 tygodniach wśród chorych z ≥ 8 opuchniętymi stawami wyjściowo					
<i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> (<i>Morand 2022</i>)	69/122 (56,6%)	66/151 (43,7%)	1,29 (1,02; 1,64) p = 0,0343	0,13 (0,01; 0,25) NNT = 8 (5; 99) p = 0,0333	MD = 13,3 (95% CI: 1,5; 25,1) p = 0,027
Zmniejszenie $\geq 50\%$ liczby tkliwych i opuchniętych stawów po 52 tygodniach wśród chorych z ≥ 6 tkliwymi stawami wyjściowo					

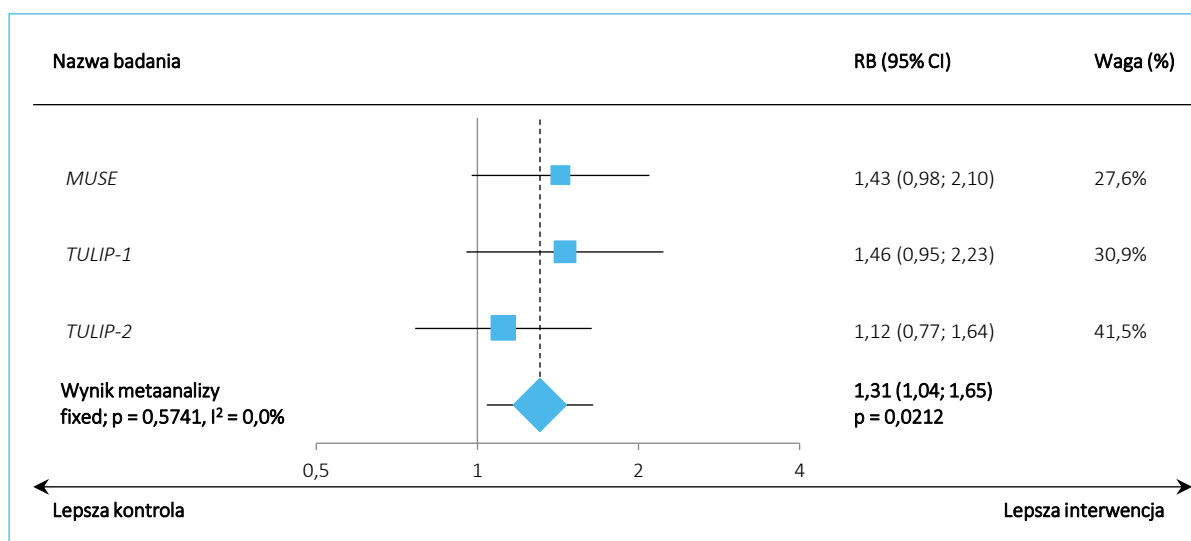
Badanie	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt w badaniu
<i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> (<i>Morand 2022</i>)	121/241 (50,2%)	107/251 (42,6%)	1,18 (0,97; 1,43) p = 0,0928	0,08 (-0,01; 0,16) p = 0,0911	MD = 7,5 (95% CI:- 1,3; 16,2) p = 0,095
Zmniejszenie \geq 50% liczby tkliwych i opuchniętych stawów po 52 tygodniach wśród chorych z \geq 8 tkliwymi stawami wyjściowo					
<i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> (<i>Morand 2022</i>)	99/205 (48,3%)	90/217 (41,5%)	1,16 (0,94; 1,44) p = 0,1599	0,07 (-0,03; 0,16) p = 0,1584	MD = 6,9 (-2,5; 16,3) p = 0,15
Średnia zmiana liczby tkliwych i opuchniętych stawów po 52 tygodniach					
<i>TULIP-1</i>	-5,20 (SD: 2,86*, SE: 0,24) N = 142	-4,80 (SD: 2,86*, SE: 0,24) N = 150	MD = -0,40 (95% CI:-1,06; 0,26) p = 0,2323	MD = -0,4 (95% CI:- 1,0; 0,2)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W poszczególnych badaniach obserwowano liczbowe zwiększenie odsetka pacjentów uzyskujących przynajmniej 50% zmniejszenie liczby tkliwych lub opuchniętych stawów, ale obserwowane różnice nie były istotne statystycznie - autorzy badania *MUSE* raportowali co prawda istotny iloraz szans pojawienia się takiego zmniejszenia w grupie ANI vs PBO, ale przy poziomie istotności $p = 0,1$. Z kolei w zintegrowanej analizie prób *TULIP-1* i *TULIP-2* (publikacja *Vital 2022*) uzyskano istotną statystycznie poprawę wśród chorych stosujących anifrolumab względem placebo. Obserwowano także istotnie większe zmniejszenie po stronie ANI liczby docelowych stawów o przynajmniej 50% w przypadku chorych z opuchniętymi stawami, ale efekt nie był już istotny w podgrupach wyróżnionych względem tkliwych stawów. W badaniu *TULIP-1* dodatkowo podano średnią zmianę liczby tkliwych i opuchniętych stawów - w obu analizowanych grupach uległa ona zmniejszeniu, ale różnice pomiędzy nimi nie były istotne statystycznie: MD = -0,40 (95% CI: -1,06; 0,26), $p = 0,2323$.

Metaanaliza danych wykazała jednak istotny efekt - anifrolumab znamienne zwiększał prawdopodobieństwo zmniejszenia liczby tkliwych lub opuchniętych stawów o przynajmniej 50% w porównaniu z placebo: RB = 1,31 (95% 1,04; 1,65), $p = 0,0212$, NNT = 9 (95% CI: 5; 50). Z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,5741$, $I^2 = 0,0\%$), obliczenia wykonano zakładając model efektów stałych (*fixed*).

Wykres 22. Korzyść względna (RB) zmniejszenia liczby tkliwych i opuchniętych stawów o $\geq 50\%$, ocena po 52 tyg., badania *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*.



5.4.3.1 Analiza w podgrupach wyróżnionych względem sygnatury genowej IFN

W publikacji *Vital 2022* przedstawiono połączoną analizę wyników badań *TULIP-1* i *TULIP-2* dla punktu końcowego „zmniejszenie liczby tkliwych i opuchniętych stawów o $\geq 50\%$ ” po 52 tygodniach wśród chorych z wyjściową liczbą tkliwych stawów ≥ 6 i opuchniętych stawów ≥ 6 . Ogółem obserwowano istotne zwiększenie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w grupie chorych stosujących anifrolumab, RD = 12,6 (95% CI: 2,4; 22,9), p = 0,016. Podobne zmiany, choć nieistotne statystycznie, stwierdzono w obu podgrupach wyróżnionych pod względem sygnatury genowej IFN.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Zmniejszenie liczby tkliwych i opuchniętych stawów po 52 tygodniach o $\geq 50\%$, badania *TULIP-1* oraz *TULIP-2* (publikacja *Vital 2022*).

Badanie	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RD (95% CI), p
Zmniejszenie $\geq 50\%$ liczby tkliwych i opuchniętych stawów po 52 tygodniach					
Ogółem	81/164 (49,4%)	71/190 (36,8%)	1,32 (1,04; 1,68) p = 0,0231	0,12 (0,02; 0,22) NNT = 9 (5; 58) p = 0,0220	12,6 (2,4; 22,9) p = 0,016
Wysoka ekspresja genów sygnatury genowej IFN	64/129 (49,7%)	61/157 (38,4%)	1,28 (0,98; 1,66) p = 0,0677	0,11 (-0,01; 0,22) p = 0,0670	11,3 (-0,2; 22,8) p = 0,054
Niska ekspresja genów sygnatury genowej IFN	17/35 (48,5%)	10/33 (30,4%)	1,60 (0,86; 2,98) p = 0,1356	0,18 (-0,05; 0,41) p = 0,1164	18,1 (-5,0; 41,3) p = 0,125

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.4.1 Ogólna ocena stanu zdrowia przez lekarza (PGA, ang. *Physician's Global Assessment*)

Informacje odnośnie ogólnej oceny stanu zdrowia w okresie obserwacji przedstawiono w badaniach *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-LN1*. W badaniach *TULIP-1* oraz *TULIP-LN1* prezentowano zmianę wyniku oceny według lekarzy (PGA, ang. *physician's global assessment*), natomiast w próbie *TULIP-LN1* przedstawiono dodatkowo również ocenę stanu zdrowia według pacjentów (PtGA, ang. *patient's global assessment*). Wynik wyraża ocenę ciężkości choroby, więc niższy oznacza poprawę. Dodatkowo, w badaniu *MUSE* przedstawiono ocenę odsetka pacjentów z kliniczną poprawą wyniku PGA, tj. o przynajmniej 0,3 punktu. Ocena PGA stanowiła również komponent odpowiedzi SRI oraz BICLA - w tych złożonych punktach końcowych dopuszczono pogorszenie wyniku PGA o < 0,3 punktu. Wyniki analizy PGA jako komponentu złożonych punktów końcowych przedstawiono w rozdziałach poświęconych opisowi tych punktów.

5.4.1.1 Zmiana wyniku ogólnej oceny stanu zdrowia

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny zmiany wartości punktowej globalnej oceny stanu zdrowia po 52 tygodniach obserwacji badań *TULIP-1*, *TULIP-LN1* oraz połączonej analizy prób *TULIP-1* i *TULIP-2*.

Tabela 50. Zmiana wyniku ogólnej oceny stanu zdrowia według lekarza (PGA) oraz pacjentów (PtGA), badania *TULIP-1*, *TULIP-LN1* oraz połączonej analiza prób *TULIP-1* i *TULIP-2*.

Badanie	ANI średnia (SE, SD), N	PBO średnia (SE, SD), N	MD (95% CI)
PGA			
<i>TULIP-1</i>	-1,11 (SD: 0,63*, SE: 0,053) N = 143	-0,89 (SD: 0,62*, SE: 0,052) N = 149	-0,22 (-0,36;-0,08)* p = 0,0028
<i>TULIP-LN1</i>	-0,73 (SD: 0,66*, SE: 0,13^) N = 26	-0,66 (SD: 0,66*, SE: 0,13^) N = 26	-0,07 (-0,43; 0,29)* p = 0,7034
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,4487, I ² = 0,0%	-	-	-0,20 (-0,33;-0,07)* p = 0,0035
PtGA			
Połączona analiza <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (<i>Strand 2022</i>)	-10,9 (SD: 26,14*, SE: 1,6) N = 267	-8,3 (SD: 25,90*, SE: 1,6) N = 262	-2,6 (-6,7; 1,5)
<i>TULIP-LN1</i>	-16,7 (SD: 25,50*, SE: 5,1^) N = 25	-8,7 (SD: 24,50*, SE: 4,9^) N = 25	-8,00 (-21,86; 5,86)* p = 0,2580

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

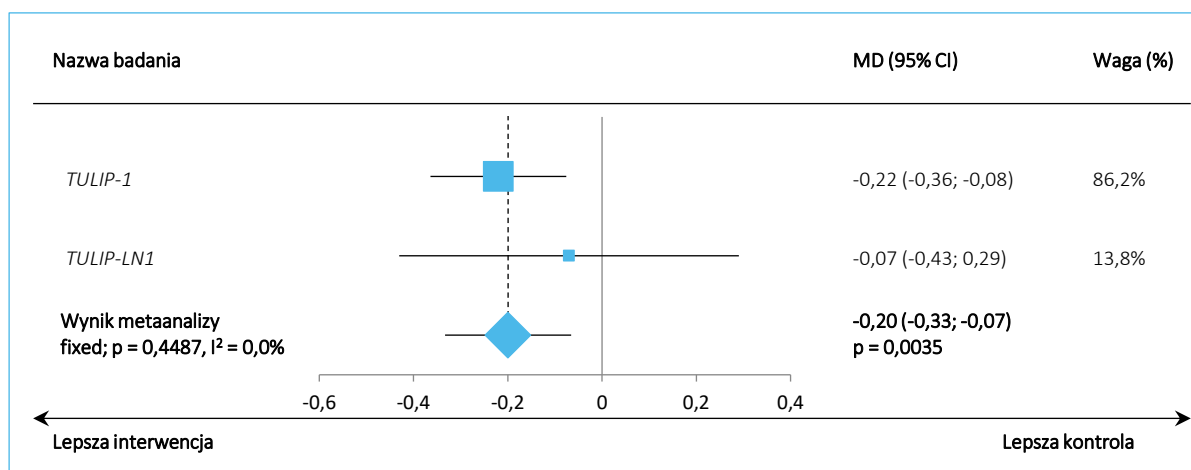
^ dane odczytane z wykresu.

W badaniach *TULIP-1* i *TULIP-LN1* obserwowano zmniejszenie wyniku oceny PGA (wyrażające poprawę stanu zdrowia pacjenta) i było ono liczbowo wyższe u chorych otrzymujących anifrolumab, ale istotność statystyczną tych różnic obserwowano jedynie w próbie *TULIP-1* ($p = 0,0028$). Wynik metaanalizy obu badań wskazywał jednak na ogólnie istotny efekt - zastosowanie anifrolumabu wiązało się z poprawą wyniku oceny PGA o 0,20 punktu względem grupy kontrolnej: MD = -0,20 (95% CI: -0,33; -0,07), $p = 0,0035$. Wyniki obu badań były spójne - w metaanalizie nie zaobserwowano istotnej statystycznie heterogeniczności ($p = 0,4487$, $I^2 = 0,0\%$), więc w obliczeniach wykorzystano model efektów stałych (*fixed*).

W przypadku oceny przez pacjentów (PtGA) obserwowano liczbowo wyższą poprawę stanu zdrowia po zastosowaniu anifrolumabu zarówno w badaniu *TULIP-LN1*, jak i w zintegrowanej analizie prób *TULIP-1* oraz *TULIP-2*, ale różnice względem grupy placebo nie były znamienne statystycznie.

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 23. Metaanaliza różnicy w zmianie wyniku oceny PGA pomiędzy grupami ANI i PBO; badania *TULIP-1* oraz *TULIP-LN1*.



5.4.1.2 Odsetek pacjentów z poprawą wyniku PGA $\geq 0,3$ punktu

W badaniu *MUSE* przedstawiono wynik oceny prawdopodobieństwa uzyskania przez pacjenta poprawy wyniku PGA o przynajmniej 0,3 punktu - dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 51. Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku PGA o $\geq 0,3$ punktu, badanie *MUSE*.

Badanie	ANI n/N (%*)	PBO n/N (%*)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>MUSE</i>	74/99 (74,8%)	55/102 (53,9%)	1,39 (1,12; 1,71) $p = 0,0026$	0,21 (0,08; 0,34) NNT = 5 (3; 13) $p = 0,0016$

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

W grupie otrzymującej anifrolumab obserwowano wyższy odsetek chorych uzyskujących ocenianą poprawę wyniku PGA w porównaniu z grupą otrzymującą placebo: 74,8% vs 53,9%. Różnice te były statystycznie istotne i wskazywały na około 40% zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania poprawy PGA o przynajmniej 0,3 punktu: RB = 1,39 (95% CI: 1,12; 1,71), $p = 0,0026$, NNT = 5 (95% CI: 3; 13).

5.4.2 Całkowita odpowiedź nerkowa (CRR, *complete renal response*)

W badaniu *TULIP-LN1* raportowano szereg punktów końcowych związanych z prawdopodobieństwem uzyskania przez pacjenta całkowitej odpowiedzi nerkowej (CRR). Odpowiedź tą zdefiniowano jako spełnienie wszystkich kryteriów: uzyskanie UPRC w dobowej próbce moczu $\leq 0,7$ mg/mg, eGFR (wskaźnik przesączania kłębuszkowego) ≥ 60 ml/min/1,73 m² lub brak zmniejszenia tego wskaźnika $\geq 20\%$, brak zakończenia leczenia ocenianym lekiem oraz brak stosowania dodatkowych leków zabronionych protokołem badania. Wprowadzono również alternatywną definicję całkowitej odpowiedzi nerkowej (aCRR), w której wymagano wszystkich kryteriów warunkujących CRR oraz dodatkowo nieaktywny osad moczu (< 10 erytrocytów w polu widzenia). Dodatkowo, oceniano również odpowiedź przy spełnieniu bardziej restrykcyjnego kryterium odnośnie UPRC - wyniku $\leq 0,5$ mg/mg. W ramach oceny zdefiniowano również utrzymaną redukcję OCS (w celu zestawienia pacjentów z CRR oraz utrzymaną redukcją OCS), która jednak była definiowana odmiennie do analogicznego punktu końcowego opisywanego w pozostałych uwzględnionych badaniach - w próbie *TULIP-LN1* utrzymane zmniejszenie dawki OCS zdefiniowano jako zmniejszenie dawki doustnych OCS $\leq 7,5$ mg/dzień utrzymujące się w tygodniach 24-52, wśród chorych z wyjściową dawką OCS ≥ 20 mg/dzień. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 52. Całkowita odpowiedź nerkowa, ANI vs PBO, badanie *TULIP-LN1*.

Punkt końcowy	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Różnica odsetków [p.p.] (95% CI)
CRR w 52 tyg.	7/43 (16,3%)	14/45 (31,1%)	0,52 (0,23; 1,17) $p = 0,1149$	-0,15 (-0,32; 0,03) $p = 0,0958$	-14,8 (-32,9; 3,2) $p = 0,107$
aCRR w 52 tyg.	3/43 (7,0%)	6/45 (13,3%)	0,52 (0,14; 1,96) $p = 0,3367$	-0,06 (-0,19; 0,06) $p = 0,3195$	-6,4 (-20,6; 7,8) $p = 0,380$
CRR przy UPCR $\leq 0,5$ mg/mg	7/43 (16,3%)	12/45 (26,7%)	0,61 (0,27; 1,40) $p = 0,2457$	-0,10 (-0,27; 0,07) $p = 0,2308$	-10,4 (-28,1; 7,3) $p = \text{bd.}$
Utrzymana redukcja OCS	11/31 (35,5%)	11/33 (33,3%)	1,06 (0,54; 2,09) $p = 0,8563$	0,02 (-0,21; 0,25) $p = 0,8564$	2,2 (-21,4; 25,7) $p = 0,858$
CRR z utrzymaną re- dukcją OCS	6/43 (14,0%)	11/45 (24,4%)	0,57 (0,23; 1,41) $p = 0,2234$	-0,10 (-0,27; 0,06) $p = 0,2065$	-10,5 (-27,6; 6,6) $p = 0,229$
Czas do uzyskania CRR przy UPCR $\leq 0,5$	■ HR = 0,46 (95% CI: 0,17; 1,15), $p = 0,103$				

Punkt końcowy	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Różnica odsetków [p.p.] (95% CI)
mg/mg, utrzymanej do 52 tygodnia					

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W żadnym z rozpatrywanych porównań nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami (anifrolumabu oraz placebo) w prawdopodobieństwie uzyskania różnie definiowanej odpowiedzi nerkowej, a także utrzymanej redukcji OCS oraz odpowiedzi z jednoczesnym utrzymaniem zmniejszenia OCS. Nie stwierdzono również, by prawdopodobieństwo uzyskania CRR według bardziej restrykcyjnych kryteriów (UPCR \leq 0,5 mg/mg) w danym czasie różniło się znamienne między grupami: HR = 0,46 (95% CI: 0,17; 1,15), p = 0,103.

5.4.1 Białkomoc

Ocenę stosunku białka do kreatyniny (UPCR, ang. *urine protein-creatinine ratio*) w próbce dobowej moczu (zbieranej przez 24 godziny) przedstawiono w badaniu *TULIP-LN1*. Wyniki dla poszczególnych ramion przedstawiono w postaci średniej geometrycznej zmiany UPCR od wartości wyjściowej (tzn. stosunku wartości uzyskanej po określonym czasie do wartości wyjściowej), natomiast w celu porównania obu grup wyznaczano stosunek tych średnich geometrycznych (GMR, ang. *geometric mean ratio*). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 53. Zmiana UPCR wyznaczanego w ciągu 24 godzin po 52 tygodniach badania *TULIP-LN1*.

Przykładowa kolumna	ANI	PBO	GMR (95% CI)
Średnia geometryczna zmiany UPCR po 52 tygodniach (95% CI) [mg/mg]	0,33 (0,19; 0,56) [^]	0,30 (0,18; 0,50) [^]	1,10 (0,61; 1,99)

[^] przedział ufności odczytano z wykresu zamieszczonego w publikacji *Jayne 2022*, prezentującej wyniki badania *TULIP-LN1*.

Ogółem, wartość UPCR ulegała poprawie (zmniejszenie wartości średniej geometrycznej zmiany) w trakcie badania, wynosząc w grupie anifrolumabu 0,65 mg/mg po 12 tygodniach, 0,47 po 24 tygodniach oraz 0,41 po 36 tygodniach (0,71, 0,56 oraz 0,43 w grupie placebo). Po 52 tygodniach (cały okres obserwacji) średnia zmiana UPCR wynosiła 0,33 (95% CI: 0,19; 0,56) w grupie ANI oraz 0,30 (95% CI: 0,18; 0,50) w grupie placebo - różnice te nie były znamienne statystycznie.

5.4.2 Jakość życia

5.4.2.1 Poprawa objawów zmęczenia (FACIT-F)

Poprawę w ocenie objawów zmęczenia według skali FACIT-F (FACIT–*fatigue*) zdefiniowano jako uzyskanie poprawy (zmniejszenie wyniku) o przynajmniej 3 punkty w stosunku do wartości wyjściowej. Informacje o odsetku pacjentów uzyskujących taką poprawę po 52 tygodniach obserwacji odnaleziono w publikacji *Furie 2017* dla badania *MUSE*, natomiast dla badań *TULIP-1* oraz *TULIP-2* dane te zaczerpnięto z dokumentu *EPAR 2022* oraz publikacji *Vital 2022*. Dodatkowo odnaleziono dane dotyczące średniej różnicy oceny po 52 tygodniach według tego kwestionariusza dla połączonej analizy prób *TULIP-1* i *TULIP-2* (*Vital 2022*). Dane podsumowano w tabelach poniżej.

Tabela 54. Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy objawów zmęczenia według skali FACIT-F; badania *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*.

Badanie	ANI n/N (%*)	PBO n/N (%*)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Efekt w badaniu
<i>MUSE</i>	41/96 (42,7%)	34/98 (34,7%)	1,23 (0,86; 1,76) p = 0,2539	0,08 (-0,06; 0,22) p = 0,2503	OR = 1,46 (90% CI: 0,89; 2,38)
<i>TULIP-1</i>	64/180 (35,6%)	52/184 (28,3%)	1,26 (0,93; 1,70) p = 0,1372	0,07 (-0,02; 0,17) p = 0,1344	bd.
<i>TULIP-2</i>	60/180 (33,3%)	45/182 (24,7%)	1,35 (0,97; 1,87) p = 0,0734	0,09 (-0,01; 0,18) p = 0,0700	bd.
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,9252, I ² = 0,0%	165/456 (36,2%)	131/464 (28,2%)	1,28 (1,06; 1,55) p = 0,0099	0,08 (0,02; 0,14) NNT = 13 (8; 51); p = 0,0093	-
Połączona analiza <i>TU- LIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (<i>Vital 2022</i> , <i>Strand 2022</i>)	124/360 (34,3%)	97/366 (26,5%)	1,30 (1,04; 1,62) p = 0,0208	0,08 (0,01; 0,15) NNT = 13 (7; 79) p = 0,0197	RD = 7,8 (95% CI: 1,0; 14,5) [^]

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] Wynik przedstawiony w publikacji *Vital 2022*.

Tabela 55. Średnia różnica (MD) oceny objawów zmęczenia według skali FACIT-F po 52 tygodniach leczenia względem poziomu wyjściowego; łączona analiza badań *TULIP-1* i *TULIP-2* (publikacja *Strand 2022*).

ANI MD [^] (SE)	PBO MD [^] (SE)	MD [^] (95% CI)
4,9 (SE: 0,6) N = 268	3,4 (SE: 0,6) N = 264	1,5 (-0,1; 3,2)

[^] Różnica średnich oszacowana metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean difference*).

Wyniki w poszczególnych badaniach wskazywały na liczbowe zwiększenie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę objawów zmęczenia po zastosowaniu anifrolumabu, ale różnice wobec grupy placebo nie były znamienne statystycznie. Natomiast łączona analiza prób *TULIP-1* i *TULIP-2* wykazała istotną

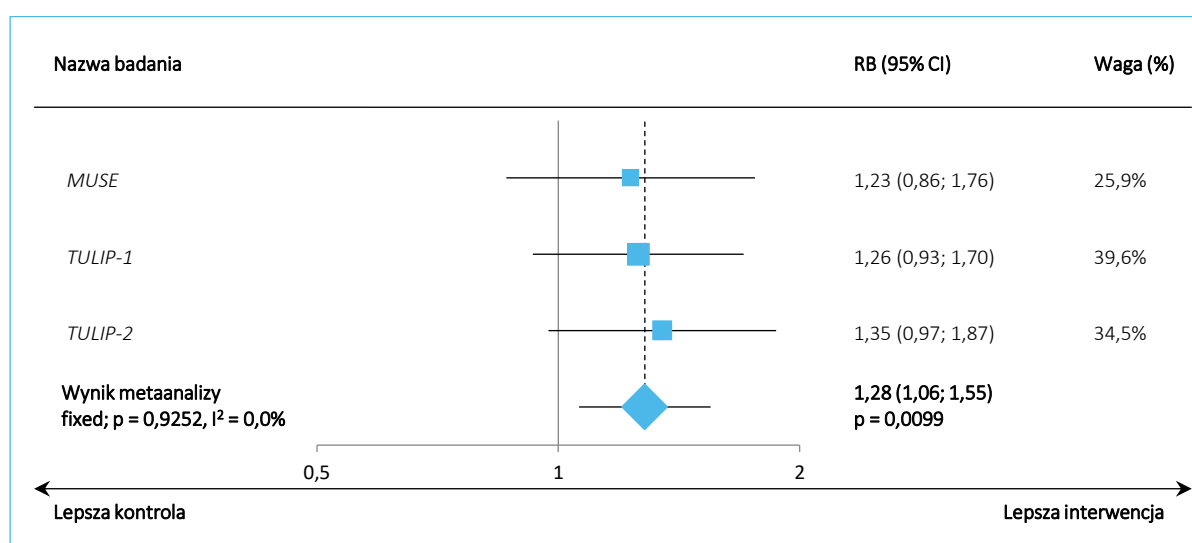
Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

statystycznie poprawę w grupie chorych stosujących ANI względem placebo, RD = 7,8 (95% CI: 1,0; 14,5). Wykonana metaanaliza danych wskazywała na istotne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania poprawy zmęczenia po zastosowaniu anifrolumabu: RB = 1,28 (95% CI: 1,06; 1,55), $p = 0,0099$, NNT = 13 (95% CI: 8; 51). Z uwagi na wysoką spójność analizowanych danych ($p = 0,9252$, $I^2 = 0,0\%$ dla oceny heterogeniczności), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (fixed).

Wyniki przeprowadzonych analiz podsumowano dodatkowo na wykresach poniżej.

Wykres 24. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania poprawy objawów zmęczenia według skali FACIT-F; ANI i PBO; badania MUSE, TULIP-1 oraz TULIP-2.



5.4.2.1.1 Analiza w podgrupach wyróżnionych względem sygnatury genowej IFN

W publikacji *Vital 2022* przedstawiono połączoną analizę wyników badań TULIP-1 i TULIP-2 dotyczącą prawdopodobieństwa uzyskania istotnej klinicznie poprawy według skali FACIT-F po 52 tygodniach. Zarówno w całej populacji, jak i w podgrupie chorych charakteryzujących się wysoką ekspresją genów sygnatury genowej IFN stwierdzono istotną statystycznie poprawę związaną ze stosowaniem anifrolumabu, odpowiednio RD = 7,8 (95% CI: 1,0; 14,5) oraz 8,2 (95% CI: 0,8; 15,6), $p = 0,030$. Natomiast wśród pacjentów o niskiej ekspresji genów IFNGS również obserwowano różnice na korzyść ANI, jednak wynik nie był znamieny statystycznie ($p = 0,491$). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy objawów zmęczenia według skali FACIT-F, badania TULIP-1 oraz TULIP-2 (publikacja Vital 2022).

Podgrupa	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RD (95% CI), p
Ogółem	124/360 (34,3%)	97/366 (26,5%)	1,30 (1,04; 1,62) p = 0,0208	0,08 (0,01; 0,15) NNT = 13 (7; 79) p = 0,0197	7,8 (1,0; 14,5)[^]
Wysoka ekspresja genów sygnatury genowej IFN	102/298 (34,1%)	78/302 (25,9%)	1,33 (1,03; 1,70) p = 0,0258	0,08 (0,01; 0,16) NNT = 12 (7; 92) p = 0,0242	8,2 (0,8; 15,6) p = 0,030
Niska ekspresja genów sygnatury genowej IFN	22/62 (35,5%)	19/64 (29,7%)	1,20 (0,72; 1,98) p = 0,4886	0,06 (-0,11; 0,22) p = 0,4870	5,8 (-10,7; 22,3) p = 0,491

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

[^] Nie podano wartości p.

5.4.2.2 Ocena jakości życia w skali SF-36

Informacje odnośnie wyników oceny jakości życia według skali SF-36 odnaleziono dla badania MUSE oraz połączonej analizy prób TULIP-1 i TULIP-2.

W próbie MUSE raportowano odsetek pacjentów uzyskujących istotną poprawę wyniku składowych skali SF-36 po 52 tygodniach obserwacji: podskali oceniającej funkcjonowanie psychiczne pacjenta (MSC, z ang. *mental component summary*) oraz podskali oceniającej funkcjonowanie fizyczne pacjenta (PCS, z ang. *physical component summary*). Istotna poprawa funkcjonowania psychicznego została zdefiniowana jako poprawa wyniku MCS o przynajmniej 3,8 punktu, natomiast istotną poprawę funkcjonowania fizycznego definiowano przez uzyskanie poprawy punktowej wyniku PCS o przynajmniej 3,1 punktu. Dane odnośnie opisywanego punktu końcowego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 57. Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy funkcjonowania psychicznego (podskala MCS) oraz fizycznego (podskala PCS) według kwestionariusza SF-36; badanie MUSE.

Oceniana podskala	ANI n/N (%*)	PBO n/N (%*)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
MCS	36/99 (36,4%)	27/102 (26,5%)	1,37 (0,91; 2,08) p = 0,1340	0,10 (-0,03; 0,23) p = 0,1289
PCS	48/99 (48,5%)	40/102 (39,2%)	1,24 (0,90; 1,70) p = 0,1876	0,09 (-0,04; 0,23) p = 0,1836

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Pacjenci otrzymujący anifrolumab liczbowo częściej uzyskiwali poprawę funkcjonowania psychicznego oraz fizycznego niż chorzy otrzymujący placebo, ale obserwowane różnice nie były znamienne statystycznie, odpowiednio RB = 1,37 (95% CI: 0,91; 2,08), p = 0,1340 oraz RB = 1,24 (95% CI: 0,90; 1,70), p = 0,1876.

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

W publikacji *Strand 2022* przedstawiono wyniki połączonej analizy prób *TULIP-1* oraz *TULIP-2*. Oceniono różnice w zakresie składowych skali SF-36 - zarówno PCS i MCS, jak i poszczególnych domen - po 52 tygodniach względem poziomu wyjściowego. Grupa chorych stosujących ANI charakteryzowała się większą liczbową poprawą w tym zakresie niż grupa placebo, jednakże różnice te nie były istotne statystycznie.

Tabela 58. Średnia różnica (MD) poszczególnych składowych kwestionariusza SF-36 po 52 tygodniach leczenia względem poziomu wyjściowego; połączona analiza badań *TULIP-1* i *TULIP-2* (publikacja *Strand 2022*).

Punkt końcowy	ANI (N = 272) MD [^] (SE)	PBO (N = 264) MD [^] (SE)	MD [^] (95% CI)
PCS	3,8 (0,5)	3,2 (0,5)	0,6 (-0,5; 1,8)
MCS	2,1 (0,6)	0,7 (0,6)	1,3 (-0,2; 2,9)
Funkcjonowanie fizyczne	9,2 (1,3)	7,9 (1,3)	1,3 (-2,1; 4,6)
Rola ograniczeń fizycznych	11,4 (1,4)	7,9 (1,4)	3,4 (-0,1; 7,0)
Ból fizyczny	9,6 (1,4)	7,0 (1,4)	2,6 (-1,0; 6,2)
Ogólne zdrowie	5,1 (1,0)	4,2 (1,0)	0,8 (-1,8; 3,4)
Witalność	7,9 (1,3)	4,7 (1,3)	3,2 (-0,03; 6,4)
Funkcjonowanie społeczne	6,8 (1,5)	3,6 (1,5)	3,2 (-0,6; 7,0)
Rola ograniczeń emocjonalnych	5,2 (1,4)	3,2 (1,4)	2,0 (-1,5; 5,5)
Zdrowie psychiczne	4,9 (1,1)	2,5 (1,1)	2,4 (-0,4; 5,3)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] Różnica średnich oszacowana metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean difference*).

Dodatkowo pokazano odsetki pacjentów uzyskujących minimalną klinicznie istotną zmianę w poszczególnych składowych skali SF-36. Wynosiła ona co najmniej 2,5 dla PCS i MCS oraz co najmniej 5,0 dla pozostałych domen. Ogółem chorzy otrzymujący anifrolumab częściej uzyskiwali MCID, w przypadku większości wyróżnionych elementów stwierdzono istotną statystycznie różnicę (z wyjątkiem funkcjonowania fizycznego). Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 59. Prawdopodobieństwo uzyskania istotnej klinicznie poprawy (MCID) w zakresie oceny poszczególnych domen kwestionariusza SF-36; połączona analiza badań *TULIP-1* i *TULIP-2* (publikacja *Strand 2022*).

Oceniana podskala	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)* p = 0,0300	RD (95% CI)* 0,08 (0,01; 0,15) NNT = 13 (7; 123) p = 0,0286
PCS	127/345 (37%)	101/348 (29%)		

Oceniana podskala	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
MCS	115/344 (33%)	84/348 (24%)	1,38 (1,09; 1,76) p = 0,0075	0,09 (0,03; 0,16) NNT = 11 (7; 39) p = 0,0067
Funkcjonowanie fizyczne	133/332 (40%)	114/334 (34%)	1,17 (0,96; 1,43) p = 0,1143	0,06 (-0,01; 0,13) p = 0,1126
Rola ograniczeń fizycznych	142/326 (44%)	118/336 (35%)	1,24 (1,02; 1,50) p = 0,0269	0,08 (0,01; 0,16) NNT = 12 (7; 98) p = 0,0258
Ból fizyczny	128/333 (38%)	103/336 (31%)	1,25 (1,02; 1,55) p = 0,0352	0,08 (0,01; 0,15) NNT = 13 (7; 167) p = 0,0337
Ogólne zdrowie	134/343 (39%)	104/348 (30%)	1,31 (1,06; 1,61) p = 0,0117	0,09 (0,02; 0,16) NNT = 11 (7; 48) p = 0,0108
Witalność	137/344 (40%)	100/348 (29%)	1,39 (1,12; 1,71) p = 0,0024	0,11 (0,04; 0,18) NNT = 10 (6; 25) p = 0,0020
Funkcjonowanie społeczne	123/295 (42%)	97/300 (32%)	1,29 (1,04; 1,59) p = 0,0188	0,09 (0,02; 0,17) NNT = 11 (6; 62) p = 0,0175
Rola ograniczeń emocjonalnych	110/249 (44%)	80/274 (29%)	1,51 (1,20; 1,91) p = 0,0004	0,15 (0,07; 0,23) NNT = 7 (5; 15) p = 0,0003
Zdrowie psychiczne	136/336 (40%)	95/344 (28%)	1,47 (1,18; 1,82) p = 0,0005	0,13 (0,06; 0,20) NNT = 8 (6; 18) p = 0,0004

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Również w publikacji *Vital 2022* zawarto dane dotyczące prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy w zakresie oceny domen kwestionariusza SF-36. MCID zdefiniowano jako zwiększenie oceny o > 4,6 punktu w przypadku MCS oraz > 3,4 dla PCS. Dla obu obserwowano liczbowo większą poprawę w grupie pacjentów poddanych terapii anifrolumabem w porównaniu do grupy placebo – wyniki analizy wykonanej przez autorów niniejszego raportu świadczyły o istotnej statystycznie różnicy w przypadku domeny PCS, RB = 1,26 (95% CI: 1,01; 1,59), p = 0,0445, NNT = 15 (95% CI: 8; 472). Dane te podano dodatkowo w poniższej tabeli.

Tabela 60. Prawdopodobieństwo uzyskania istotnej klinicznie poprawy (MCID) w zakresie oceny poszczególnych domen kwestionariusza SF-36; połączona analiza badań TULIP-1 i TULIP-2 (publikacja Vital 2022).

Oceniana podskala	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RD (95% CI)
PCS	118/360 (32,8%)	95/366 (26,1%)	1,26 (1,01; 1,59) p = 0,0445	0,07 (0,00; 0,13) NNT = 15 (8; 472) p = 0,0431	6,7 (0,0; 13,5)
MCS	96/360 (26,5%)	75/366 (20,3%)	1,30 (1,00; 1,70) p = 0,0511	0,06 (0,00; 0,12) p = 0,0495	6,1 (-0,1; 12,4)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.4.2.2.1 Analiza w podgrupach wyróżnionych względem sygnatury genowej IFN

W publikacji Vital 2022 przedstawiono połączoną analizę wyników badań TULIP-1 i TULIP-2 dotyczącą prawdopodobieństwa uzyskania istotnej klinicznie poprawy oceny składowych PCS i MCS kwestionariusza SF-36 po 52 tygodniach. Ogółem obserwowano liczbową, choć nieistotną statystycznie, poprawę w zakresie oceny PCS i MCS. W przypadku analizy w podgrupach różnice na korzyść pacjentów stosujących anifrolumab stwierdzono wśród osób z wysoką ekspresją genów sygnatury genowej IFN, ale tylko dla punktu końcowego MCS wynik był znamieny statystycznie, RD = 8,2 (95% CI: 1,4; 15,0), p = 0,018. Z kolei u pacjentów poddanych terapii ANI charakteryzujących się niską ekspresją IFNGS uzyskano liczbową poprawę PCS i pogorszenie MCS, jednakże wyniki te nie były istotne. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61. Prawdopodobieństwo uzyskania istotnej klinicznie poprawy oceny poszczególnych składowych kwestionariusza SF-36; badania TULIP-1 oraz TULIP-2 (publikacja Vital 2022).

Podgrupa	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RD (95% CI), p
Prawdopodobieństwo uzyskania istotnej klinicznie poprawy MCS po 52 tygodniach					
Ogółem	96/360 (26,5%)	75/366 (20,3%)	1,30 (1,00; 1,70) p = 0,0511	0,06 (0,00; 0,12) p = 0,0495	6,1 (-0,1; 12,4) [^]
Wysoka ekspresja genów sygnatury genowej IFN	81/298 (26,9%)	57/302 (18,7%)	1,44 (1,07; 1,94) p = 0,0167	0,08 (0,02; 0,15) NNT = 13 (7; 63) p = 0,0152	8,2 (1,4; 15,0) p = 0,018
Niska ekspresja genów sygnatury genowej IFN	15/62 (24,2%)	18/64 (28,1%)	0,86 (0,48; 1,55) p = 0,6166	-0,04 (-0,19; 0,11) p = 0,6152	-3,9 (-19,7; 11,8) p = 0,624
Prawdopodobieństwo uzyskania istotnej klinicznie poprawy PCS po 52 tygodniach					
Ogółem	118/360 (32,8%)	95/366 (26,1%)	1,26 (1,01; 1,59) p = 0,0445	0,07 (0,00; 0,13) NNT = 15 (8; 472) p = 0,0431	6,7 (0,0; 13,5) [^]

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Podgrupa	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RD (95% CI), p
Wysoka ekspresja genów sygnatury genowej IFN	98/298 (33,0%)	77/302 (25,7%)	1,29 (1,00; 1,66) p = 0,0477	0,07 (0,00; 0,15) NNT = 14 (7; 738) p = 0,0459	7,3 (-0,1; 14,6) p = 0,053
Niska ekspresja genów sygnatury genowej IFN	20/62 (32,3%)	18/64 (28,1%)	1,15 (0,67; 1,95) p = 0,6138	0,04 (-0,12; 0,20) p = 0,6132	4,1 (-12,2; 20,5) p = 0,620

* Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ Wartości p nie podano.

5.4.2.3 Ocena nasilenia bólu w skali NRS

Informacje dotyczące oceny bólu w skali NRS (ang. *Numerical Rating Scale*), w której pacjent określa jego nasilenie od 0 (brak bólu) do 10 (najsilniejszy wyobrażalny ból), po 52 tygodniach odnaleziono dla połączonej populacji badań *TULIP-1* i *TULIP-2* (publikacja *Strand 2022*). Zarówno u pacjentów poddanych terapii anifrolumabem, jak i stosujących placebo obserwowano liczbowo zmniejszenie nasilenia bólu, odpowiednio MD = -1,0 (SE = 0,1) oraz -0,7 (SE = 0,1), a różnica między ramionami nie była istotna statystycznie. Szczegółowe dane podano w poniższej tabeli.

Tabela 62. Zmiana oceny nasilenia bólu w skali NRS po 52 tygodniach; połączona analiza badań *TULIP-1* oraz *TULIP-2* (publikacja *Strand 2022*).

ANI MD [^] (SE)	PBO MD [^] (SE)	MD [^] (95% CI)
-1,0 (0,1) N = 268	-0,7 (0,1) N = 264	-0,3 (-0,6; 0,1)

^ Różnica średnich oszacowana metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean difference*).

5.4.2.4 Ocena jakości życia w skali LupusQoL

Informacje dotyczące oceny jakości życia w skali LupusQoL po 52 tygodniach zidentyfikowano dla połączonej populacji prób *TULIP-1* oraz *TULIP-2* (publikacja *Strand 2022*). W każdej ocenianej w tym kwestionariuszu domenie stwierdzono średnią różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących anifrolumab, jednakże wyniki te nie były istotne statystycznie. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 63. Średnia różnica (MD) poszczególnych składowych kwestionariusza LupusQoL po 52 tygodniach leczenia względem poziomu wyjściowego; połączona analiza badań *TULIP-1* i *TULIP-2* (publikacja *Strand 2022*).

Oceniana podskala	ANI MD [^] (SE)	PBO MD [^] (SE)	MD [^] (95% CI)
Zdrowie fizyczne	7,9 (1,2) N = 265	7,4 (1,3) N = 260	0,4 (-2,6; 3,5)

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Oceniana podskala	ANI MD [^] (SE) N	PBO MD [^] (SE) N	MD [^] (95% CI)
Ból	12,1 (1,4) N = 265	9,9 (1,4) N = 260	2,2 (-1,4; 5,7)
Planowanie	9,2 (1,5) N = 265	6,8 (1,5) N = 260	2,4 (-1,4; 6,1)
Relacje intymne	6,5 (1,9) N = 170	4,5 (1,9) N = 175	2,0 (-2,7; 6,7)
Obciążenie innych	9,4 (1,6) N = 265	8,1 (1,6) N = 260	1,4 (-2,7; 5,4)
Zdrowie emocjonalne	5,3 (1,3) N = 265	5,1 (1,3) N = 260	0,2 (-3,1; 3,5)
Obraz własnego ciała	8,5 (1,5) N = 222	7,0 (1,5) N = 225	1,5 (-2,3; 5,4)
Zmęczenie	8,3 (1,4) N = 265	6,1 (1,4) N = 260	2,1 (-1,4; 5,7)

[^] Różnica średnich oszacowana metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean difference*).

Dodatkowo przedstawiono prawdopodobieństwo uzyskania istotnej klinicznie poprawy zdefiniowanej jako zwiększenie oceny poszczególnych domen kolejno o co najmniej 3,4 dla zdrowia fizycznego, 8,5 dla bólu, 3,9 dla zmęczenia, 3,4 dla zdrowia emocjonalnego, 6,5 dla planowania, 9,2 dla relacji intymnych, 5,3 dla obciążenia innych oraz 1,1 dla obrazu własnego ciała. W przypadku każdej składowej obserwowano większy odsetek pacjentów stosujących ANI niż placebo, u których stwierdzono MCID, jednakże wyniki istotne statystycznie uzyskano jedynie w przypadku domen „planowanie” oraz „zmęczenie”, odpowiednio RB = 1,25 (95% CI: 1,01; 1,55), p = 0,0389, NNT = 13 (95% CI: 7; 212), p = 0,0375 oraz RB = 1,24 (95% CI: 1,00; 1,53), p = 0,0486, NNT = 14 (95% CI: 7; 1149), p = 0,0473. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 64. Prawdopodobieństwo uzyskania istotnej klinicznie poprawy (MCID) w zakresie oceny poszczególnych domen kwestionariusza LupusQoL po 52 tygodniach; połączona analiza badań TULIP-1 i TULIP-2 (publikacja Strand 2022).

Oceniana podskala	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)* p	RD (95% CI)* p
Zdrowie fizyczne	111/322 (35%)	100/336 (30%)	1,16 (0,93; 1,45) p = 0,1963	0,05 (-0,02; 0,12) p = 0,1954
Ból	92/302 (31%)	75/313 (24%)	1,27 (0,98; 1,65) p = 0,0711	0,07 (-0,01; 0,14) p = 0,0696
Planowanie	119/292 (41%)	99/304 (33%)	1,25 (1,01; 1,55) p = 0,0389	0,08 (0,00; 0,16) NNT = 13 (7; 212) p = 0,0375
Relacje intymne	56/232 (24%)	54/241 (23%)	1,08 (0,78; 1,49) p = 0,6560	0,02 (-0,06; 0,09) p = 0,6560

Oceniana podskala	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)* p	RD (95% CI)* p
Obciążenie innych	114/323 (35%)	95/326 (30%)	1,21 (0,97; 1,52) p = 0,0946	0,06 (-0,01; 0,13) p = 0,0928
Zdrowie emocjonalne	118/313 (40%)	102/330 (31%)	1,22 (0,98; 1,51) p = 0,0705	0,07 (-0,01; 0,14) p = 0,0693
Obraz własnego ciała	106/288 (37%)	94/296 (32%)	1,16 (0,93; 1,45) p = 0,1994	0,05 (-0,03; 0,13) p = 0,1982
Zmęczenie	125/334 (37%)	104/344 (30%)	1,24 (1,00; 1,53) p = 0,0486	0,07 (0,00; 0,14) NNT = 14 (7; 1149) p = 0,0473

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.5 Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa w badaniach *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2* wykonano na podstawie danych z publikacji *Tummala 2021*, prezentujących połączone wyniki oceny ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w każdym z tych badań, uzupełnionych informacjami z doniesień konferencyjnych *Kalunian 2022* i *Manzi 2022*. Łączna analiza objęła 925 pacjentów (459 w grupie anifrolumabu oraz 466 w grupie placebo). Dane odnośnie bezpieczeństwa stosowania anifrolumabu w dawce 300 mg przedstawiono również w badaniu *TULIP-LN1* - w przypadku zdarzeń raportowanych w obu wspomnianych źródłach, przeprowadzono metaanalizę ryzyka ich wystąpienia. Wyniki analiz bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziałach poniżej.

5.5.1 Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

W tabeli poniżej zestawiono informacje odnośnie liczby i odsetka pacjentów, u których odnotowano zdarzenia niepożądane grupowane w określonych kategoriach (AEs ogółem, SAEs [ciężkie zdarzenia niepożądane], zgony z powodu AEs oraz przerwanie leczenia z powodu AEs).

Tabela 65. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach *MUSE*, *TULIP-1*, *TULIP-2* oraz *TULIP-LN1*.

Kategoria AEs	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiegokolwiek AEs				
<i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	399/459 (86,9%)	370/466 (79,4%)	1,09 (1,03; 1,16) p = 0,0023	0,08 (0,03; 0,12) NNH = 14 (9; 37) p = 0,0021
<i>TULIP-LN1</i>	43/45 (95,6%)	44/49 (89,8%)	1,06 (0,95; 1,19) p = 0,2830	0,06 (-0,05; 0,16) p = 0,2776

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Kategoria AEs	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,6516, I ² = 0,0%	442/504 (87,7%)	414/515 (80,4%)	1,09 (1,03; 1,15) p = 0,0013	0,07 (0,03; 0,12) NNH = 14 (9; 35); p = 0,0012
SAEs				
<i>MUSE, TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	54/459 (11,8%)	78/466 (16,7%)	0,70 (0,51; 0,97) p = 0,0319	-0,05 (-0,09; 0,00) NNT = 21 (11; 208) p = 0,0300
<i>TULIP-LN1</i>	10/45 (22,2%)	8/49 (16,3%)	1,36 (0,59; 3,14) p = 0,4703	0,06 (-0,10; 0,22) p = 0,4690
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,1486, I ² = 52,1%	64/504 (12,7%)	86/515 (16,7%)	0,76 (0,57; 1,03) p = 0,0750	-0,04 (-0,08; 0,00) p = 0,0725
Zgon z powodu AEs				
<i>MUSE, TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	2/459 (0,4%)	0/466 (0,0%)	5,08 (0,24; 105,44) p = 0,2939	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2449
<i>TULIP-LN1</i>	0/45 (0,0%)	0/49 (0,0%)	-	-
Przerwanie leczenia z powodu AEs				
<i>MUSE, TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	19/459 (4,1%)	24/466 (5,2%)	0,80 (0,45; 1,45) p = 0,4664	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4649
<i>TULIP-LN1</i>	5/45 (11,1%)	6/49 (12,2%)	0,91 (0,30; 2,77) p = 0,8645	-0,01 (-0,14; 0,12) p = 0,8641
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,8504, I ² = 0,0%	24/504 (4,8%)	30/515 (5,8%)	0,82 (0,49; 1,39) p = 0,4655	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4641

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Jakiegokolwiek AEs w połączonej grupie badań *MUSE, TULIP-1* oraz *TULIP-2* stwierdzano istotnie częściej po stronie anifrolumabu: 86,9% vs 79,4%, RR = 1,09 (95% CI: 1,03; 1,16), p = 0,0023, NNH = 14 (95% CI: 9; 37), ale autorzy badania zaznaczyli, że większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane (odpowiednio 36,6% i 41,2% w grupie ANI, oraz 38,4% i 33,0% w grupie PBO). Z kolei, ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane występowały istotnie rzadziej w grupie otrzymującej anifrolumab (11,8% vs 16,7%): ryzyko ich wystąpienia było zmniejszone o około 30%, RR = 0,70 (95% CI: 0,51; 0,97), p = 0,0319, NNT = 21 (95% CI: 11; 208). Ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały między innymi zakażenia (22 [4,8%] w grupie ANI oraz 26 [5,6%] w grupie PBO, w tym 8 [1,7%] oraz 9 (1,9%) przypadków zapalenia płuc) oraz przypadki pogorszenia objawów TRU kwalifikujące się jako ciężkie zdarzenie niepożądane (7 [1,5%] w grupie ANI oraz 14 [3,0%] w grupie PBO). W badaniu *TULIP-LN1* nie obserwowano istotnych różnic w ryzyku pojawienia się jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych pomiędzy analizowanymi grupami, podobnie nie stwierdzono różnic w ryzyku wystąpienia ciężkich AEs.

Saphnelo™ (anifrolumab)

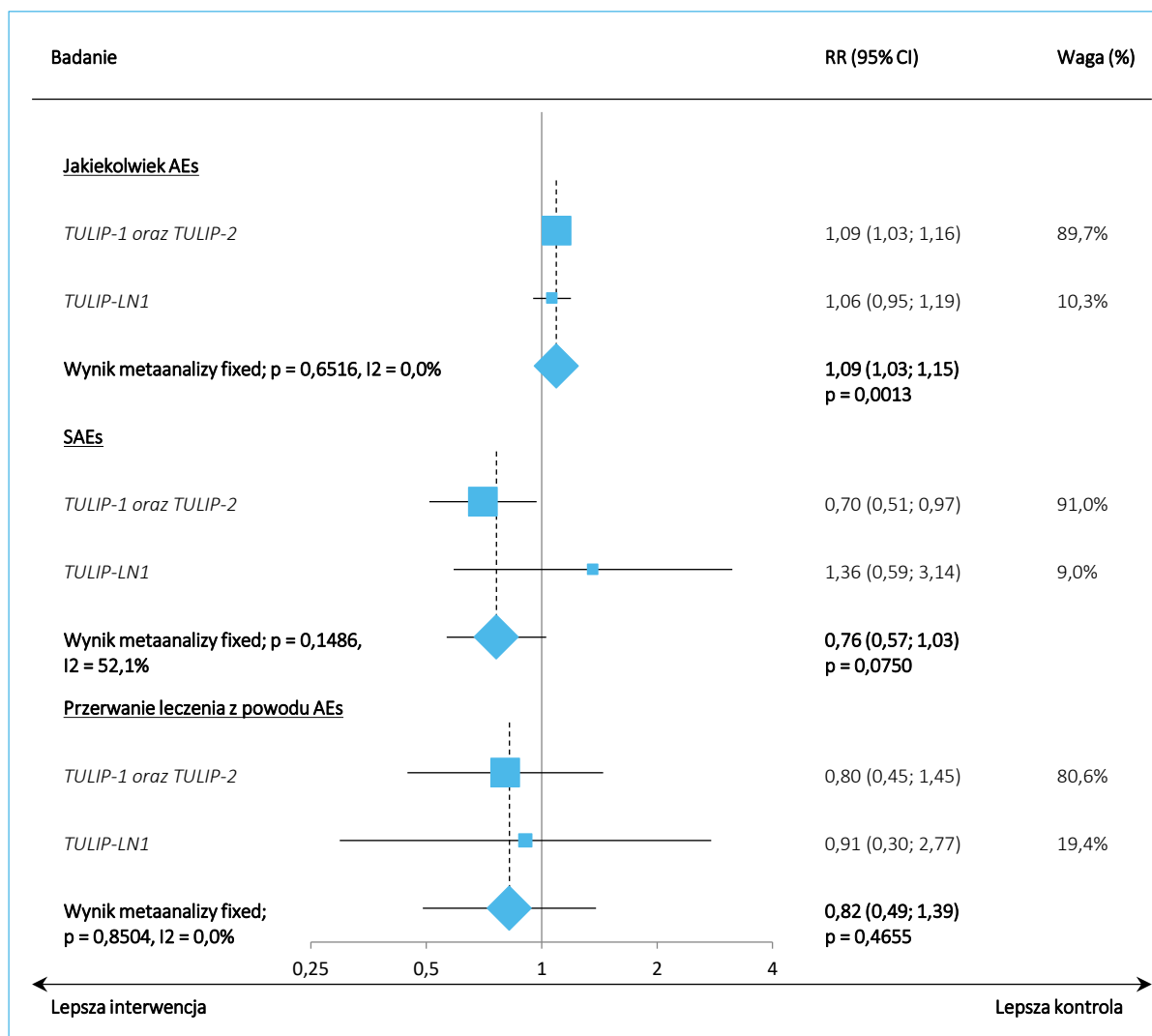
w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Metaanaliza danych dla połączonej grupy badań *MUSE*, *TULIP-1* i *TULIP-2* oraz badania *TULIP-LN1* wskazywała na istotnie ($p = 0,0013$) zwiększenie ryzyka pojawienia się jakichkolwiek AEs, a wynik był zbliżony do tego obserwowanego w połączonej grupie badań *MUSE*, *TULIP-1* i *TULIP-2*.

Zgony z powodu AEs występowały bardzo rzadko, obserwowano jedynie 2 (0,4%) przypadki w grupie anifrolumabu w połączonej populacji badań (przy braku przypadków zgonu w próbie *TULIP-LN1*) - oba wynikały z rozwoju zapalenia płuc, przy czym w jednym przypadku zdarzenie uznano za związane z leczeniem. Ryzyko zgonu w wyniku AEs nie różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami. Podobnie, nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku przerwania leczenia z powodu AEs - takie zdarzenia odnotowano u 4,1% chorych z grupy ANI oraz u 5,2% z grupy PBO ($p = 0,4664$) w połączonej grupie badań, oraz u odpowiednio 4,8% i 5,8% w badaniu *TULIP-LN1* ($p = 0,8645$). Metaanaliza danych również wskazywała na brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami ($p = 0,4655$).

Wyniki prowadzonych metaanaliz podsumowano dodatkowo na wykresach poniżej. Wykresy metaanaliz dla parametrów ciągłych przedstawiono w załączniku.

Wykres 25. Metaanaliza ryzyka względnego; ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach MUSE, TULIP-1, TULIP-2 oraz TULIP-LN1.



5.5.2 Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)

W tabeli poniżej zestawiono zdarzenia niepożądane określone przez autorów jako zdarzenia specjalnego zainteresowania (głównie zakażenia różnego rodzaju, nowotwory oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe).

Tabela 66. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) w badaniach MUSE, TULIP-1, TULIP-2 oraz TULIP-LN1.

Zdarzenia niepożądane	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AESI ogółem				
MUSE, TULIP-1 oraz TULIP-2	61/459 (13,3%)	47/466 (10,1%)	1,32 (0,92; 1,88) p = 0,1309	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1291

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Zdarzenia niepożądane	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>TULIP-LN1</i>	12/45 (26,7%)	8/49 (16,3%)	1,63 (0,74; 3,63) p = 0,2281	0,10 (-0,06; 0,27) p = 0,2209
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,6301, I ² = 0,0%	73/504 (14,5%)	55/515 (10,7%)	1,36 (0,98; 1,89) p = 0,0635	0,04 (0,00; 0,08) p = 0,0619
Nieoportunistyczne, poważne zakażenia				
<i>MUSE, TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	22/459 (4,8%)	26/466 (5,6%)	0,86 (0,49; 1,49) p = 0,5902	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5896
<i>TULIP-LN1</i>	0/45 (0,0%)	3/49 (6,1%)	0,16 (0,01; 2,93) p = 0,2137	-0,06 (-0,14; 0,02) p = 0,1182
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,2578, I ² = 21,9%	22/504 (4,4%)	29/515 (5,6%)	0,78 (0,46; 1,33) p = 0,3588	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3523
Zakażenia oportunistyczne				
<i>MUSE, TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	1/459 (0,2%)	1/466 (0,2%)	1,02 (0,06; 16,18) p = 0,9915	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9915
<i>TULIP-LN1</i>	1/45 (2,2%)	1/49 (2,0%)	1,09 (0,07; 16,90) p = 0,9515	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9515
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,9719, I ² = 0,0%	2/504 (0,4%)	2/515 (0,4%)	1,05 (0,15; 7,38) p = 0,9598	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9598
Reakcje anafilaktyczne				
<i>MUSE, TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	0/459 (0,0%)	0/466 (0,0%)	-	-
<i>TULIP-LN1</i>	0/45 (0,0%)	0/49 (0,0%)	-	-
Reakcje związane z wlewem leku				
<i>MUSE, TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	43/459 (9,4%)	33/466 (7,1%)	1,32 (0,86; 2,04) p = 0,2073	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,2055
<i>TULIP-LN1</i>	1/45 (2,2%)	2/49 (4,1%)	0,54 (0,05; 5,80) p = 0,6145	-0,02 (-0,09; 0,05) p = 0,6035
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,4693, I ² = 0,0%	44/504 (8,7%)	35/515 (6,8%)	1,28 (0,84; 1,96) p = 0,2566	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2548
Nowotwory złośliwe				
<i>MUSE, TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	3/459 (0,7%)	3/466 (0,6%)	1,02 (0,21; 5,00) p = 0,9852	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9852
<i>TULIP-LN1</i>	0/45 (0,0%)	0/49 (0,0%)	-	-

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Zdarzenia niepożądane	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Półpasiec				
MUSE, TULIP-1 oraz TULIP-2	28/459 (6,1%)	6/466 (1,3%)	4,74 (1,98; 11,33) p = 0,0005	0,05 (0,02; 0,07) NNH = 21 (14; 42) p = 0,0001
TULIP-LN1	9/45 (20,0%)	4/49 (8,2%)	2,45 (0,81; 7,41) p = 0,1123	0,12 (-0,02; 0,26) p = 0,0969
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,3545, I ² = 0,0%	37/504 (7,3%)	10/515 (1,9%)	3,84 (1,94; 7,61) p = 0,0001	0,05 (0,03; 0,08) NNH = 19 (13; 35); p < 0,0001
Grypa				
MUSE, TULIP-1 oraz TULIP-2	12/459 (2,6%)	9/466 (1,9%)	1,35 (0,58; 3,18) p = 0,4874	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4860
TULIP-LN1	2/45 (4,4%)	1/49 (2,0%)	2,18 (0,20; 23,21) p = 0,5191	0,02 (-0,05; 0,10) p = 0,5133
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,7110, I ² = 0,0%	14/504 (2,8%)	10/515 (1,9%)	1,43 (0,64; 3,19) p = 0,3785	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3769
Zapalenie naczyń krwionośnych nie związane z TRU				
MUSE, TULIP-1 oraz TULIP-2	0/459 (0,0%)	2/466 (0,4%)	0,20 (0,01; 4,22) p = 0,3030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2473
TULIP-LN1	0/45 (0,0%)	0/49 (0,0%)	-	-
Istotne (major) zdarzenie sercowo-naczyniowe				
MUSE, TULIP-1 oraz TULIP-2	1/459 (0,2%)	3/466 (0,6%)	0,34 (0,04; 3,24) p = 0,3473	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3216
TULIP-LN1	0/45 (0,0%)	1/49 (2,0%)	0,36 (0,02; 8,67) p = 0,5309	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,4749
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,9726, I ² = 0,0%	1/504 (0,2%)	4/515 (0,8%)	0,35 (0,05; 2,18) p = 0,2587	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,2251
Pozostałe AESI				
Zakażenia ogółem (MUSE, TULIP-1 oraz TULIP-2)	320/459 (69,7%)	258/466 (55,4%)	1,26 (1,14; 1,39) p < 0,0001	0,14 (0,08; 0,21) NNH = 7 (5; 13) p < 0,0001
Aktywna gruźlica (MUSE, TULIP-1 oraz TULIP-2)	0/459 (0,0%)	0/466 (0,0%)	-	-
Utajona gruźlica (MUSE, TULIP-1 oraz TULIP-2)	4/459 (0,9%)	1/466 (0,2%)	4,06 (0,46; 36,20) p = 0,2092	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1746

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Zdarzenia niepożądane	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Aktywna/utajona gruźlica (<i>TULIP-LN1</i>)	0/459 (0,0%)	0/466 (0,0%)	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, w połączonej populacji badań *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2* zdarzenia niepożądane klasyfikowane jako specjalnego zainteresowania odnotowano u 13,3% chorych otrzymujących ANI, oraz u 10,1% chorych otrzymujących PBO - nie stwierdzono, by ryzyko wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 1,32 (95% CI: 0,92; 1,88), p = 0,1309. W przypadku poszczególnych zdarzeń kwalifikowanych jako AESI, nieco częściej po stronie ANI obserwowano zakażenia oportunistyczne, nowotwory złośliwe oraz przypadki utajonej gruźlicy, natomiast w grupie otrzymującej placebo liczbowo częściej stwierdzano nieoportunistyczne zakażenia, zapalenia naczyń krwionośnych związane z TRU, oraz istotne (ang. *major*) zdarzenia sercowo-naczyniowe – nie stwierdzono jednak, by obserwowane różnice w ryzyku wystąpienia tych zdarzeń były znamienne statystycznie. Zakażenia rozpatrywane ogółem jako łączna kategoria występowały istotnie częściej u pacjentów leczonych anifrolumabem: 69,7% vs 55,4%, RR = 1,26 (95% CI: 0,92; 1,88), p < 0,0001, NNH = 7 (95% CI: 5; 13). W badaniach nie odnotowano przypadków aktywnej gruźlicy oraz reakcji anafilaktycznych, które również uznawano za AEs specjalnego zainteresowania. W badaniu *TULIP-LN1* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia AESI. Obserwowane reakcje związane z wlewem anifrolumabu miały wyłącznie łagodne lub umiarkowane nasilenie (*Kalunian 2022*).

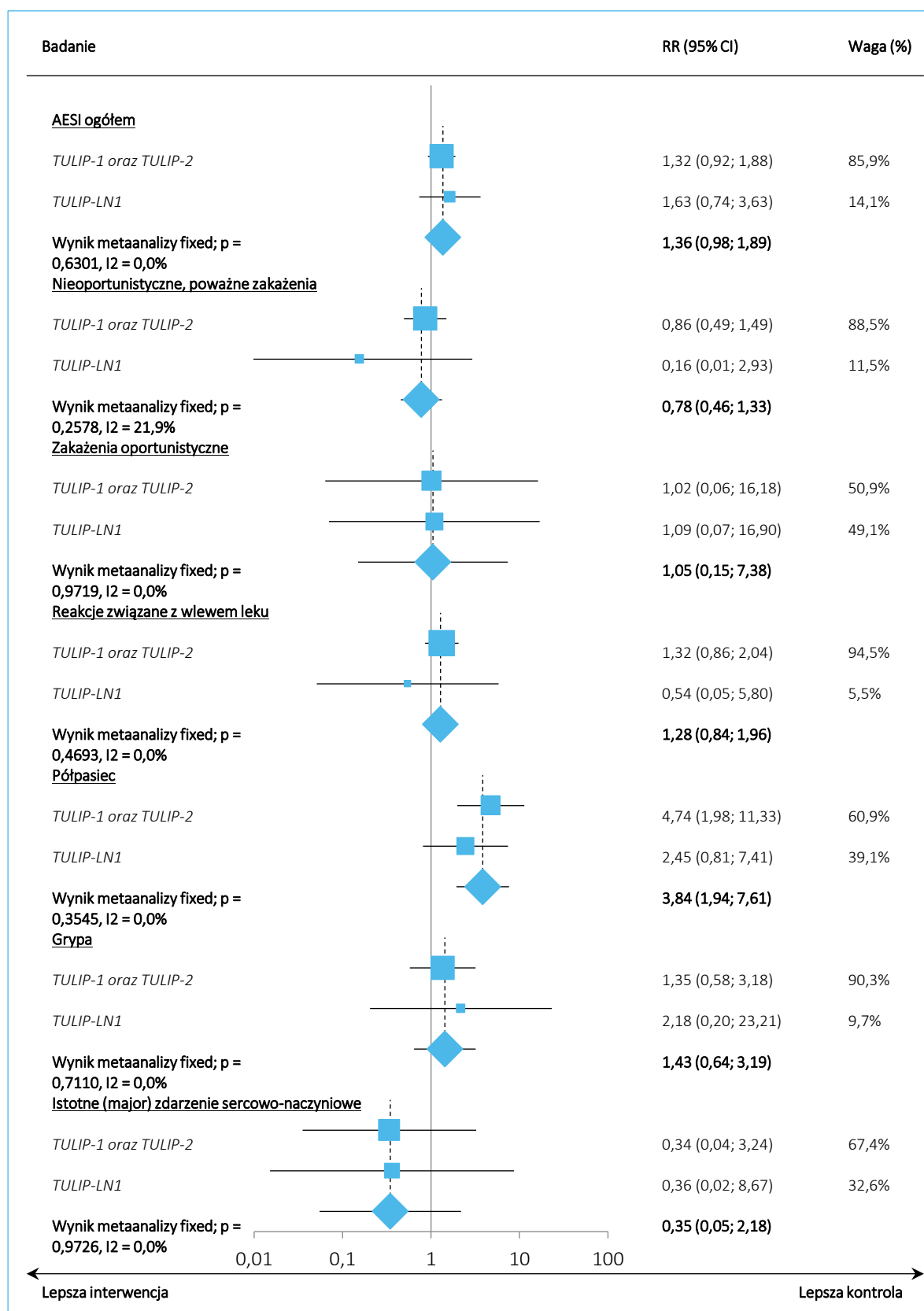
Ryzyko wystąpienia pólpaśca wśród pacjentów biorących udział w badaniach *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2* było istotnie zwiększone po zastosowaniu anifrolumabu, choć ogółem odsetek pacjentów z takim zdarzeniem niepożądanym nie przekraczał 10%: 6,1% w grupie ANI oraz 1,3% w grupie placebo: RR = 4,74 (95% CI: 1,98; 11,33), p = 0,0005, NNH = 21 (95% CI: 14; 42). Wśród wszystkich 34 przypadków pólpaśca obserwowanych w trzech analizowanych badaniach, znaczna większość (32/34 [94,1%]) miała charakter łagodny lub umiarkowany - jedynie 2 pacjentów miało ciężką postać pólpaśca; większość obserwowanych przypadków dotyczyła postaci skórnej choroby. Dwa przypadki pólpaśca w grupie ANI uznano za ciężkie AEs, a jeden pacjent z grupy anifrolumabu przerwał leczenie z powodu zapalenia rdzenia kręgowego - u pacjenta wykryto obecność wirusa ospy w płynie rdzeniowo-mózgowym, bez skórnej manifestacji pólpaśca. W badaniu *TULIP-LN1* odnotowano nieco wyższy odsetek chorych z pólpaścem (20,0% vs 8,2%), ale różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie były istotne statystycznie.

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

W obliczeniach metaanaliz w większości przypadków nie stwierdzano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia AESI - wyjątek stanowiła ocena ryzyka pojawienia się płupeka, gdzie metaanaliza wskazywała na istotny, niemal czterokrotny wzrost ryzyka wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego: RR = 3,84 (95% CI: 1,94; 7,61), NNH = 19 (95% CI: 13; 35), $p < 0,0001$. Wyniki prowadzonych obliczeń metaanaliz podsumowano na wykresach poniżej.

Wykres 26. Metaanaliza ryzyka względnego; zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) w badaniach MUSE, TULIP-1, TULIP-2 oraz TULIP-LN1.



Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

5.5.3 Poszczególne zdarzenia niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2* (przedstawiono zdarzenia występujące u przynajmniej 2% pacjentów w jednej z ocenianych grup), oraz te raportowane w próbie *TULIP-LN1*. W zestawieniu pominięto zdarzenia, które opisano w rozdziale powyżej jako zdarzenia specjalnego zainteresowania.

Tabela 67. Poszczególne zdarzenia niepożądane w badaniach *MUSE*, *TULIP-1*, *TULIP-2* oraz *TULIP-LN1*.

Zdarzenia niepożądane	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zakażenie dróg moczowych				
<i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	55/459 (12,0%)	63/466 (13,5%)	0,89 (0,63; 1,24) p = 0,4840	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4833
<i>TULIP-LN1</i>	10/45 (22,2%)	5/49 (10,2%)	2,18 (0,81; 5,89) p = 0,1250	0,12 (-0,03; 0,27) p = 0,1118
Wynik metaanalizy random; p = 0,0933, I ² = 64,5%	65/504 (12,9%)	68/515 (13,2%)	1,22 (0,53; 2,85) p = 0,6392	0,03 (-0,09; 0,16) p = 0,6103
Zapalenie śluzówki nosa i gardła				
<i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	75/459 (16,3%)	44/466 (9,4%)	1,73 (1,22; 2,45) p = 0,0021	0,07 (0,03; 0,11) NNH = 15 (9; 39) p = 0,0017
<i>TULIP-LN1</i>	6/45 (13,3%)	9/49 (18,4%)	0,73 (0,28; 1,88) p = 0,5089	-0,05 (-0,20; 0,10) p = 0,5022
Wynik metaanalizy random; p = 0,0926, I ² = 64,6%	81/504 (16,1%)	53/515 (10,3%)	1,26 (0,56; 2,86) p = 0,5806	0,03 (-0,08; 0,14) p = 0,5800
Zakażenie górnych dróg oddechowych				
<i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	71/459 (15,5%)	45/466 (9,7%)	1,60 (1,13; 2,27) p = 0,0084	0,06 (0,02; 0,10) NNH = 18 (10; 65) p = 0,0075
<i>TULIP-LN1</i>	8/45 (17,8%)	8/49 (16,3%)	1,09 (0,45; 2,66) p = 0,8517	0,01 (-0,14; 0,17) p = 0,8518
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,4300, I ² = 0,0%	79/504 (15,7%)	53/515 (10,3%)	1,53 (1,10; 2,11) p = 0,0109	0,05 (0,01; 0,10) NNH = 19 (11; 78); p = 0,0099
Zapalenie oskrzeli				
<i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	45/459 (9,8%)	20/466 (4,3%)	2,28 (1,37; 3,81) p = 0,0015	0,06 (0,02; 0,09) NNH = 19 (12; 45) p = 0,0010
<i>TULIP-LN1</i>	4/45 (8,9%)	6/49 (12,2%)	0,73 (0,22; 2,41) p = 0,6005	-0,03 (-0,16; 0,09) p = 0,5953

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Zdarzenia niepożądane	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wynik metaanalizy random; p = 0,0845, I ² = 66,4%	49/504 (9,7%)	26/515 (5,0%)	1,47 (0,49; 4,39) p = 0,4884	0,03 (-0,05; 0,11) p = 0,4248
Biegunka				
MUSE, TULIP-1 oraz TULIP-2	14/459 (3,1%)	25/466 (5,4%)	0,57 (0,30; 1,08) p = 0,0844	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,0788
TULIP-LN1	3/45 (6,7%)	10/49 (20,4%)	0,33 (0,10; 1,11) p = 0,0735	-0,14 (-0,27; 0,00) NNT = 8 (4; 325) p = 0,0450
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,4320, I ² = 0,0%	17/504 (3,4%)	35/515 (6,8%)	0,50 (0,28; 0,88) p = 0,0165	-0,03 (-0,06; -0,01) NNT = 30 (17; 140); p = 0,0127
Kaszel				
MUSE, TULIP-1 oraz TULIP-2	23/459 (5,0%)	15/466 (3,2%)	1,56 (0,82; 2,95) p = 0,1737	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1700
TULIP-LN1	4/45 (8,9%)	4/49 (8,2%)	1,09 (0,29; 4,10) p = 0,8998	0,01 (-0,11; 0,12) p = 0,8999
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,6338, I ² = 0,0%	27/504 (5,4%)	19/515 (3,7%)	1,46 (0,82; 2,59) p = 0,1951	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1924
Zapalenie gardła				
MUSE, TULIP-1 oraz TULIP-2	21/459 (4,6%)	17/466 (3,7%)	1,25 (0,67; 2,35) p = 0,4786	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4778
TULIP-LN1	3/45 (6,7%)	2/49 (4,1%)	1,63 (0,29; 9,33) p = 0,5811	0,03 (-0,07; 0,12) p = 0,5800
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,7798, I ² = 0,0%	24/504 (4,8%)	19/515 (3,7%)	1,29 (0,72; 2,33) p = 0,3927	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3919
Opryszczka jamy ustnej				
MUSE, TULIP-1 oraz TULIP-2	17/459 (3,7%)	12/466 (2,6%)	1,44 (0,69; 2,98) p = 0,3276	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3251
TULIP-LN1	3/45 (6,7%)	2/49 (4,1%)	1,63 (0,29; 9,33) p = 0,5811	0,03 (-0,07; 0,12) p = 0,5800
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,8950, I ² = 0,0%	20/504 (4,0%)	14/515 (2,7%)	1,47 (0,75; 2,87) p = 0,2647	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2624
Ból głowy				
MUSE, TULIP-1 oraz TULIP-2	37/459 (8,1%)	45/466 (9,7%)	0,83 (0,55; 1,26) p = 0,3942	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3928
TULIP-LN1	2/45 (4,4%)	4/49 (8,2%)	0,54 (0,10; 2,83) p = 0,4697	-0,04 (-0,13; 0,06) p = 0,4546

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Zdarzenia niepożądane	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,6221, I ² = 0,0%	39/504 (7,7%)	49/515 (9,5%)	0,81 (0,54; 1,21) p = 0,3099	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3077
Nudności				
MUSE, TULIP-1 oraz TULIP-2	17/459 (3,7%)	25/466 (5,4%)	0,69 (0,38; 1,26) p = 0,2281	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2240
TULIP-LN1	1/45 (2,2%)	2/49 (4,1%)	0,54 (0,05; 5,80) p = 0,6145	-0,02 (-0,09; 0,05) p = 0,6035
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,8488, I ² = 0,0%	18/504 (3,6%)	27/515 (5,2%)	0,68 (0,38; 1,22) p = 0,1952	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1907
Pozostałe AEs (badania MUSE, TULIP-1 oraz TULIP-2)				
Ból pleców	24/459 (5,2%)	20/466 (4,3%)	1,22 (0,68; 2,17) p = 0,5041	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5035
Zapalenie zatok	24/459 (5,2%)	24/466 (5,2%)	1,02 (0,59; 1,76) p = 0,9571	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9571
Ból stawów	22/459 (4,8%)	9/466 (1,9%)	2,48 (1,16; 5,33) p = 0,0198	0,03 (0,01; 0,05) NNH = 35 (20; 185) p = 0,0156
Wymioty	18/459 (3,9%)	12/466 (2,6%)	1,52 (0,74; 3,13) p = 0,2516	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2481
Zapalenie płuc	15/459 (3,3%)	13/466 (2,8%)	1,17 (0,56; 2,43) p = 0,6716	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,6714
Zakażenia układu oddechowego	14/459 (3,1%)	2/466 (0,4%)	7,11 (1,62; 31,09) p = 0,0092	0,03 (0,01; 0,04) NNH = 39 (24; 107) p = 0,0022
Depresja	13/459 (2,8%)	8/466 (1,7%)	1,65 (0,69; 3,94) p = 0,2601	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2553
Zakażenia przewodu pokarmowego	13/459 (2,8%)	14/466 (3,0%)	0,94 (0,45; 1,98) p = 0,8765	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8765
Reakcje nadwrażliwości	13 [^] /459 (2,8%)	3/466 (0,6%)	4,40 (1,26; 15,34) p = 0,0201	0,02 (0,01; 0,04) NNH = 46 (26; 198) p = 0,0108
Wirusowe zakażenia przewodu pokarmowego	11/459 (2,4%)	7/466 (1,5%)	1,60 (0,62; 4,08) p = 0,3295	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3254
Choroba refluksowa	11/459 (2,4%)	12/466 (2,6%)	0,93 (0,41; 2,09) p = 0,8616	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8615
Bóle kończyn	11/459 (2,4%)	3/466 (0,6%)	3,72 (1,05; 13,26) p = 0,0425	0,02 (0,00; 0,03) NNH = 58 (31; 567) p = 0,0293
Stany lękowe	10/459 (2,2%)	8/466 (1,7%)	1,27 (0,51; 3,19) p = 0,6120	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6114

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Zdarzenia niepożądane	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zawroty głowy	10/459 (2,2%)	12/466 (2,6%)	0,85 (0,37; 1,94) p = 0,6927	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,6922
Zmęczenie	10/459 (2,2%)	9/466 (1,9%)	1,13 (0,46; 2,75) p = 0,7910	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7910
Obrzęk obwodowy	10/459 (2,2%)	4/466 (0,9%)	2,54 (0,80; 8,03) p = 0,1131	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1007
Pogorszenie objawów TRU	10/459 (2,2%)	14/466 (3,0%)	0,73 (0,33; 1,62) p = 0,4318	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4290
Bezsensowność	9/459 (2,0%)	19/466 (4,1%)	0,48 (0,22; 1,05) p = 0,0667	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0592

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w doniesieniu konferencyjnym *Kalunian 2022* podano mniejszą liczbę pacjentów z reakcją nadwrażliwości w grupie ANI (n = 12).

W większości odnotowanych przypadków zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów biorących udział w badaniach *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2* nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ryzykiem ich wystąpienia w grupie ANI i w grupie PBO. Istotnie częściej po stronie anifrolumabu stwierdzano zdarzenia związane z zakażeniem układu oddechowego - ryzyko wystąpienia ogólnie takich zakażeń było ponad 7-krotnie wyższe w grupie ANI w porównaniu z grupą PBO: RR = 7,11 (95% CI: 1,62; 31,09), p = 0,0092, NNH = 39 (95% CI: 24; 107). W ramach takich zdarzeń odnotowano również istotne różnice w ryzyku pojawienia zakażeń górnych dróg oddechowych, RR = 1,60 (95% CI: 1,13; 2,27), p = 0,0084, NNH = 18 (95% CI: 10; 65) oraz zapalenia oskrzeli, RR = 2,28 (95% CI: 1,37; 3,81), p = 0,0015.

Poza zdarzeniami związanymi z układem oddechowym, w badaniach *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2* istotnie częściej po stronie anifrolumabu obserwowano przypadki bólu - bóle stawów występowały prawie 2,5 razy częściej w grupie ANI w porównaniu z grupą PBO, RR = 2,48 (95% CI: 1,16; 5,33), p = 0,0198, NNH = 35 (95% CI: 20; 185), natomiast bóle kończyn obserwowano ponad trzykrotnie częściej: RR = 3,72 (95% CI: 1,05; 13,26), p = 0,0425, NNH = 58 (95% CI: 31; 567).

W badaniach odnotowano również istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości po zastosowaniu anifrolumabu, RR = 4,40 (95% CI: 1,26; 15,34), p = 0,0201, NNH = 46 (95% CI: 26; 198); niemniej obserwowane reakcje nadwrażliwości miały wyłącznie łagodne lub umiarkowane nasilenie (*Kalunian 2022*). W grupie anifrolumabu nie odnotowano żadnego przypadku przerwania leczenia z powodu reakcji nadwrażliwości lub reakcji związanej z wlewem, podczas gdy zdarzenia takie obserwowano w grupie kontrolnej (1 reakcja nadwrażliwości i 1 reakcja związana z wlewem). Ponadto, w obu porównywanych grupach, reakcje nadwrażliwości, jak i reakcje związane z wlewem występowały częściej w początkowym (wlewy 1–6), niż w dalszym etapie leczenia. Mediana czasu do pierwszej reakcji

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

nadwrażliwości lub reakcji związanej z wlewem u pacjentów leczonych anifrolumabem wyniosła 30,5 (MAD: 29,5) dnia, w porównaniu do 27,0 (MAD: 26,0) dni w grupie placebo. Na 12 pacjentów leczonych anifrolumabem (uwzględnionych w pracy *Kalunian 2022*), u których odnotowano ≥ 1 reakcję nadwrażliwości, 3 otrzymywało premedykację przed kolejnymi wlewami – u żadnego z tych chorych nie odnotowano ponownej reakcji nadwrażliwości. Na 43 pacjentów leczonych anifrolumabem, u których odnotowano ≥ 1 reakcję związaną z wlewem, 2 otrzymywało premedykację przed kolejnymi wlewami – u 1 z nich reakcja związana z wlewem wystąpiła ponownie pomimo premedykacji, natomiast dawka anifrolumabu nie została zmodyfikowana (*Kalunian 2022*).

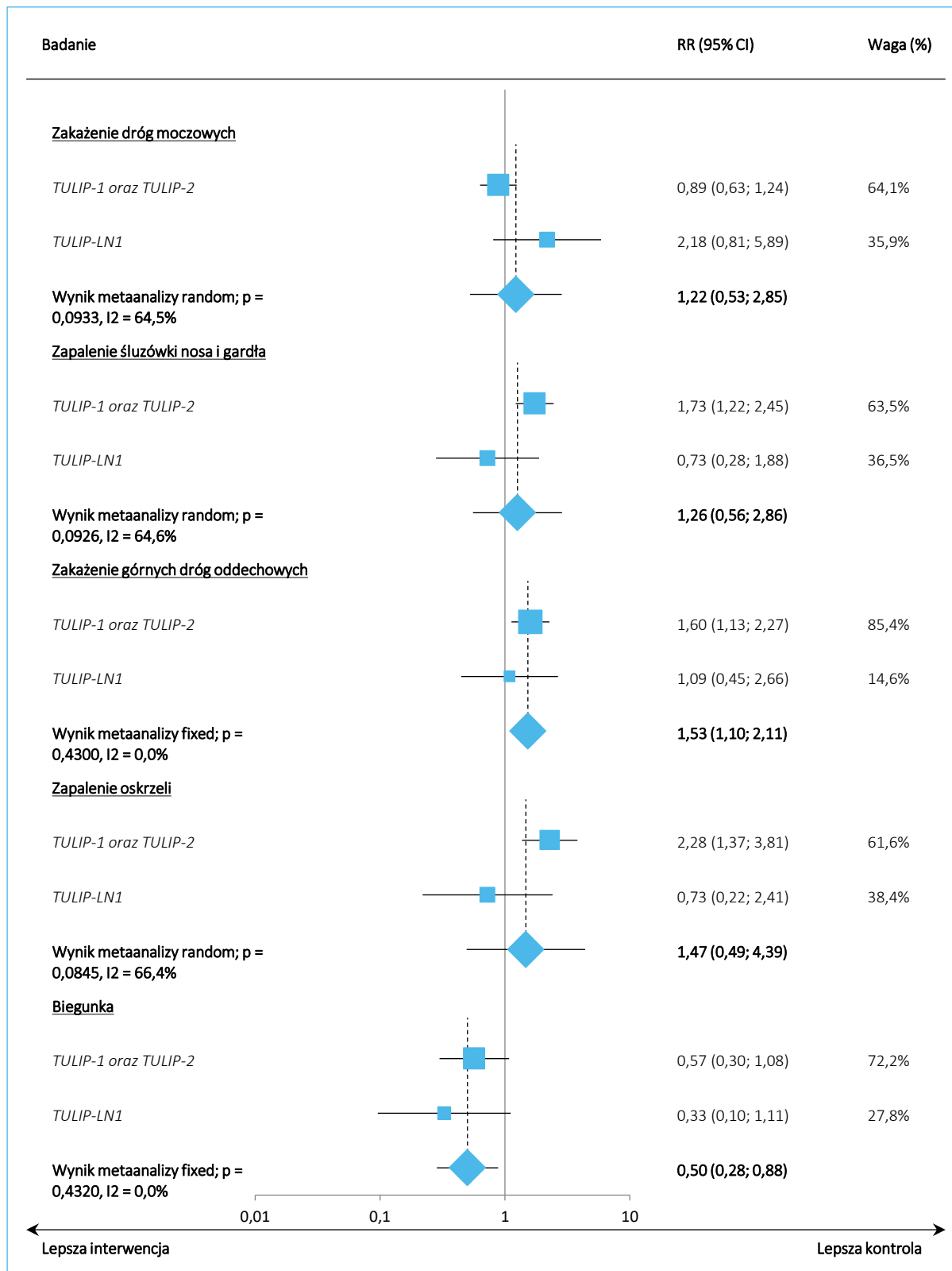
Odnaleziono dodatkowe informacje pochodzące z badań *TULIP-1* i *TULIP-2* dotyczące objawów neuropsychiatrycznych TRU: depresji oraz myśli i zachowań samobójczych (*Manzi 2022*). Celem rozpoznania i określenia nasilenia depresji wykorzystano kwestionariusz PHQ-8 (ang. *Personal Health Questionnaire Depression Scale 8*), gdzie wynik 0-4 punktów oznacza brak depresji, 5-9 łagodną, 10-14 umiarkowaną, 15-19 umiarkowanie ciężką i 20-24 ciężką postać. Wyjściowo średnie wartości PHQ-8 zawierały się w umiarkowanym zakresie (≥ 5 do 10) i wynosiły 9,7 (SD = 6,26) i 9,7 (SD = 6,11) odpowiednio w ramionach ANI i placebo. Wykluczając pacjentów poddanych terapii lekami przeciwdepresyjnymi, średnie początkowe wartości były równe 9,5 (SD = 6,21) w grupie chorych stosujących anifrolumab i 9,7 (SD = 6,09) w grupie placebo. Po 52 tygodniach nie stwierdzono istotnego klinicznie pogorszenia, a wyniki wskazywały na liczbową poprawę w tym zakresie: punktacja PHQ-8 uległa zmniejszeniu średnio o 2,0 w grupie ANI i o 1,3 w grupie placebo, natomiast wśród pacjentów niestosujących leków przeciwdepresyjnych było to odpowiednio 2,0 i 1,2. Wyjściowo populacje były porównywalne pod względem liczby pacjentów zażywających leki przeciwdepresyjne (ANI: 7/360, 1,9%; placebo: 9/365, 2,5%). W trakcie trwania badania 8 (2,2%) osób poddanych terapii anifrolumabem i 12 (3,3%) osób stosujących placebo otrzymywało antydepresanty, odpowiednio 1 (0,3%) i 4 (1,1%) pacjentów rozpoczęło ich przyjmowanie podczas obserwacji w trakcie prowadzenia prób klinicznych, z kolei 1 (0,3%) osoba z ramienia placebo zaprzestała ich stosowania. Myśli lub zachowania samobójcze, ocenione przy użyciu skali C-SSRS (ang. *Columbia Suicide Severity Rating Scale*), stwierdzono u 5 (1,4%) vs 11 (3,0%) chorych, odpowiednio ANI vs PBO, RR = 0,46 (95% CI: 0,16; 1,32), p = 0,1470, z kolei po wykluczeniu uczestników stosujących leki przeciwdepresyjne było to 4 (1,1%) i 9 (2,5%), RR = 0,45 (95% CI: 0,14; 1,45), p = 0,1813. Ogółem, nie stwierdzono zwiększonego ryzyka występowania depresji, myśli i tendencji samobójczych czy potrzeby włączenia antydepresantów wśród chorych poddanych terapii anifrolumabem w porównaniu do grupy placebo.

W badaniu *TULIP-LN1* w większości przypadków odnotowanych AEs nie stwierdzano istotnych różnic w ryzyku ich wystąpienia w grupie anifrolumabu w porównaniu do grupy placebo - jedyne istotne różnice odnotowano dla biegunki, która występowała istotnie rzadziej po zastosowaniu anifrolumabu ($p = 0,0735$).

Większość przeprowadzonych metaanaliz wskazywała na brak różnic w ryzyku wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego po zastosowaniu anifrolumabu lub placebo - istotne różnice odnotowano jedynie w ryzyku wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych oraz w ryzyku pojawienia się biegunki. Ryzyko zakażenia górnych dróg oddechowych był istotnie wyższe po stronie ANI: RR = 1,53 (95% CI: 1,10; 2,11), NNH = 19 (95% CI: 11; 78), $p = 0,0099$. Z kolei, ryzyko wystąpienia biegunki było zmniejszone o połowę po zastosowaniu ANI: RR = 0,50 (95% CI: 0,28; 0,88), $p = 0,0165$, NNT = 30 (95% CI: 17; 140).

Wyniki metaanaliz podsumowano na wykresach poniżej.

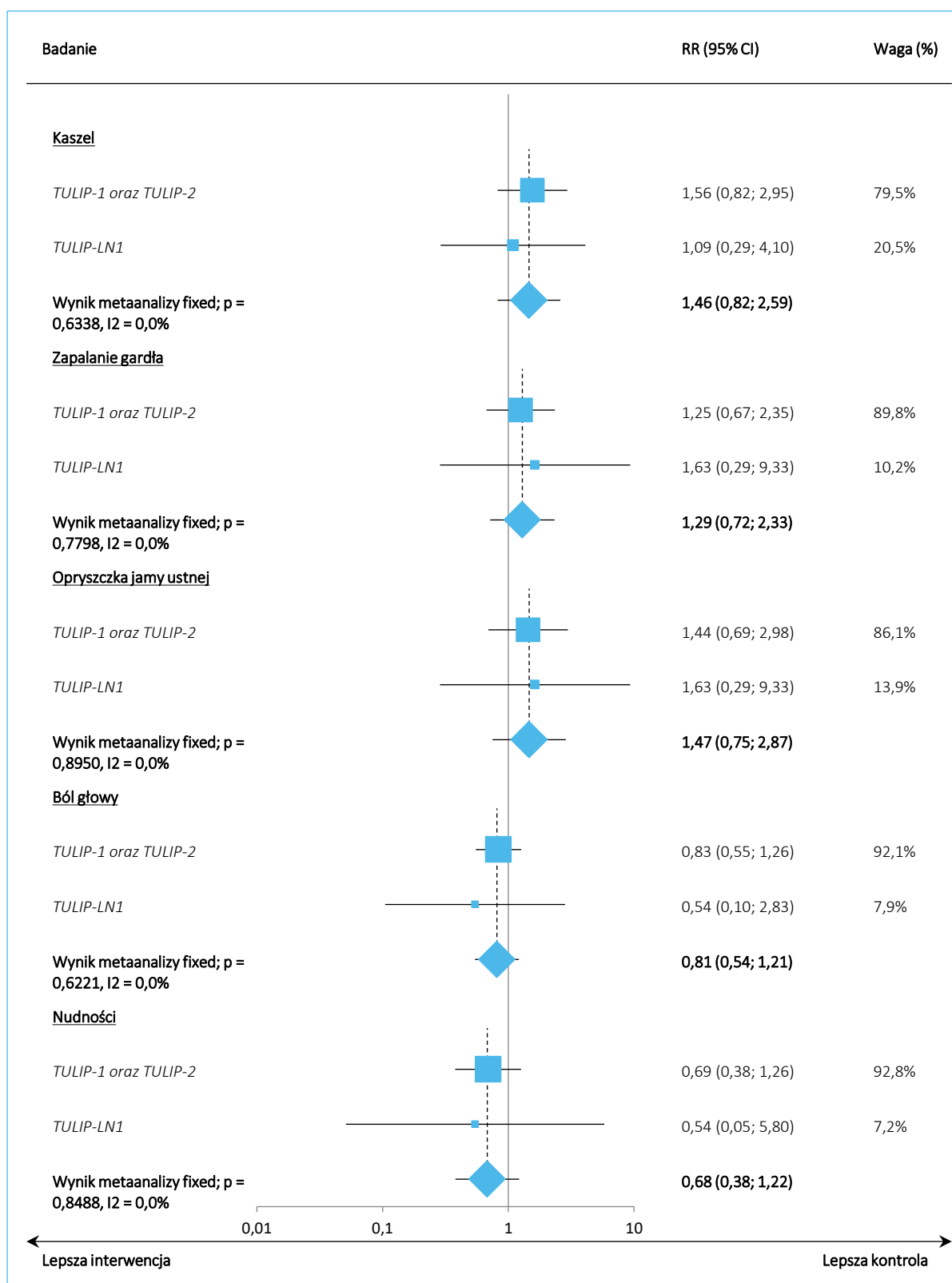
Wykres 27. Metaanaliza ryzyka względnego; poszczególne zdarzenia niepożądane w badaniach MUSE, TULIP-1, TULIP-2 oraz TULIP-LN1.



Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Wykres 28. Metaanaliza ryzyka względnego; poszczególne zdarzenia niepożądane w badaniach MUSE, TULIP-1, TULIP-2 oraz TULIP-LN1 (c.d.).



Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

5.5.4 Zdarzenia niepożądane w podgrupach chorych wyróżnionych względem wcześniejszego stosowania leków biologicznych

W doniesieniu *Furie 2021a* przedstawiono informacje odnośnie oceny bezpieczeństwa w podziale na podgrupy wyróżnione względem stosowania wcześniejszego leczenia biologicznego - dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 68. Ocena bezpieczeństwa, badania *TULIP-1* oraz *TULIP-2*, podgrupy chorych wyróżnione ze względu na wcześniejsze leczenie biologiczne.

Badanie	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wcześniejsze leczenie biologiczne				
AEs ogółem	68/75 (90,7%)	61/69 (88,4%)	1,03 (0,92; 1,15) p = 0,6589	0,02 (-0,08; 0,12) p = 0,6583
SAEs	12/75 (16,0%)	16/69 (23,2%)	0,69 (0,35; 1,35) p = 0,2801	-0,07 (-0,20; 0,06) p = 0,2770
AEs prowadzące do przerwania leczenia	4/75 (5,3%)	5/69 (7,3%)	0,74 (0,21; 2,63) p = 0,6371	-0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,6374
Jakiegokolwiek AESI	9/75 (12,0%)	9/69 (13,0%)	0,92 (0,39; 2,18) p = 0,8500	-0,01 (-0,12; 0,10) p = 0,8502
Nieoportunistyczne, poważne zakażenia	3/75 (4,0%)	7/69 (10,1%)	0,39 (0,11; 1,46) p = 0,1646	-0,06 (-0,15; 0,02) p = 0,1512
Zakażenia oportunistyczne	0/75 (0,0%)	0/69 (0,0%)	0,92 (0,02; 45,80) p = 0,9671	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Reakcje anafilaktyczne	0/75 (0,0%)	0/69 (0,0%)	0,92 (0,02; 45,80) p = 0,9671	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Nowotwory	0/75 (0,0%)	1/69 (1,5%)	0,31 (0,01; 7,41) p = 0,4673	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4605
Półpasiec	4/75 (5,3%)	1/69 (1,5%)	3,68 (0,42; 32,13) p = 0,2386	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,1905
Gruźlica (w tym utajona)	0/75 (0,0%)	0/69 (0,0%)	0,92 (0,02; 45,80) p = 0,9671	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Grypa	1/75 (1,3%)	1/69 (1,5%)	0,92 (0,06; 14,43) p = 0,9527	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9527
Zapalenie naczyń krwionośnych (niezwiązane z TRU)	0/75 (0,0%)	0/69 (0,0%)	0,92 (0,02; 45,80) p = 0,9671	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Istotne (major) zdarzenie sercowo-naczyniowe	1/75 (1,3%)	0/69 (0,0%)	2,76 (0,11; 66,72) p = 0,5316	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4797
Brak wcześniejszego leczenia biologicznego				
AEs ogółem	250/285 (87,7%)	234/296 (79,1%)	1,11 (1,03; 1,19) p = 0,0052	0,09 (0,03; 0,15) NNH = 12 (7; 38) p = 0,0047

Badanie	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
SAEs	28/285 (9,8%)	44/296 (14,9%)	0,66 (0,42; 1,03) p = 0,0682	-0,05 (-0,10; 0,00) p = 0,0636
AEs prowadzące do przerwania leczenia	13/285 (4,6%)	13/296 (4,4%)	1,04 (0,49; 2,20) p = 0,9213	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,9213
Jakiegokolwiek AESI	37/285 (13,0%)	27/296 (9,1%)	1,42 (0,89; 2,27) p = 0,1399	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1377
Nieoportunistyczne, poważne zakażenia	13/285 (4,6%)	15/296 (5,1%)	0,90 (0,44; 1,86) p = 0,7759	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7756
Zakażenia oportunistyczne	1/285 (0,4%)	0/296 (0,0%)	3,12 (0,13; 76,16) p = 0,4859	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4729
Reakcje anafilaktyczne	0/285 (0,0%)	0/296 (0,0%)	1,04 (0,02; 52,16) p = 0,9849	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Nowotwory	3/285 (1,1%)	2/296 (0,7%)	1,56 (0,26; 9,25) p = 0,6258	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6242
Półpasiec	19/285 (6,7%)	4/296 (1,4%)	4,93 (1,70; 14,32) p = 0,0033	0,05 (0,02; 0,08) NNH = 19 (12; 47) p = 0,0011
Gruźlica (w tym utajona)	2/285 (0,7%)	1/296 (0,3%)	2,08 (0,19; 22,78) p = 0,5497	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5432
Grypa	5/285 (1,8%)	7/296 (2,4%)	0,74 (0,24; 2,31) p = 0,6064	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6039
Zapalenie naczyń krwionośnych (niezwiązane z TRU)	0/285 (0,0%)	0/296 (0,0%)	1,04 (0,02; 52,16) p = 0,9849	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Istotne (major) zdarzenie sercowo-naczyniowe	0/285 (0,0%)	0/296 (0,0%)	1,04 (0,02; 52,16) p = 0,9849	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Grupa uprzednio nieleczonych była kilkakrotnie bardziej liczna, stąd istotność obserwowano jedynie w tej populacji, liczbowy trend był podobny w grupie uprzednio leczonych. Ogółem, wśród pacjentów otrzymujących wcześniejsze leczenie biologiczne, profil bezpieczeństwa anifrolumabu był zbliżony do tego obserwowanego w grupie placebo - w żadnym z porównań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy rozpatrywanymi grupami. Natomiast wśród pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi obserwowano wzrost ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu anifrolumabu: RR = 1,11 (95% CI: 1,03; 1,19), p = 0,0052, NNH = 12 (95% CI: 7; 38). Podobnie, w podgrupie tej stwierdzono istotny wzrost ryzyka wystąpienia półpaśca w grupie anifrolumabu w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 4,93 (95% CI: 1,70; 14,32), p = 0,0033, NNH = 19 (95% CI: 12; 47). W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Grupa uprzednio nieleczonych była kilkakrotnie bardziej liczna, stąd istotność obserwowano jedynie w tej populacji, liczbowy trend był podobny w grupie uprzednio leczonych.

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

5.5.5 Szczegółowa ocena ryzyka wystąpienia pólpaśca w badaniach MUSE, TULIP-1 oraz TULIP-2

W publikacji *Tummala 2021* autorzy dodatkowo przeanalizowali szczegółowo ryzyko pojawienia się zdarzenia niepożądanego w postaci pólpaśca - wyniki tej dodatkowej analizy, a także wyniki analizy ryzyka pojawienia się pólpaśca w podziale na wybrane podgrupy chorych podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 69. Odpowiedź według kryteriów BICLA; badania MUSE, TULIP-1 oraz TULIP-2.

Badanie	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Różnica odsetków [p.p.] (95% CI)
Analiza w całej populacji oceny bezpieczeństwa					
Jakiegokolwiek HZ	▪ 28/459 (6,1%) ▪ EAIR: 6,9	▪ 6/466 (1,3%) ▪ EAIR: 1,5	4,74 (1,98; 11,33) p = 0,0005	0,05 (0,02; 0,07) NNH = 21 (14; 42) p < 0,0001	5,4 (2,8; 8,4)
Zgon z powodu HZ AE	▪ 0/459 (0,0%) ▪ EAIR: 0	▪ 0/466 (0,0%) ▪ EAIR: 0	-	-	0
HZ SAEs	▪ 2/459 (0,4%) ▪ EAIR: 0,5	▪ 0/466 (0,0%) ▪ EAIR: 0	5,08 (0,24; 105,44) p = 0,2939	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2449	0,5 (-0,5; 1,7)
HZ przerwanie leczenia	▪ 2/459 (0,4%) ▪ EAIR: 0,5	▪ 0/466 (0,0%) ▪ EAIR: 0	5,08 (0,24; 105,44) p = 0,2939	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2449	0,5 (-0,5; 1,7)
HZ łagodne	▪ 9/459 (2,0%) ▪ EAIR: 2,2	▪ 1/466 (0,2%) ▪ EAIR: 0,3	9,14 (1,16; 71,83) p = 0,0355	0,02 (0,00; 0,03) NNH = 58 (33; 244) p = 0,0104	-
HZ umiarkowane	▪ 17/459 (3,7%) ▪ EAIR: 4,1	▪ 5/466 (1,1%) ▪ EAIR: 1,2	3,45 (1,28; 9,28) p = 0,0141	0,03 (0,01; 0,05) NNH = 39 (22; 151) p = 0,0087	-
HZ ciężkie	▪ 2/459 (0,4%) ▪ EAIR: 0,5	▪ 0/466 (0,0%) ▪ EAIR: 0	5,08 (0,24; 105,44) p = 0,2939	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2449	-
Analiza w wybranych podgrupach					
Ogółem	23/360 (6,4%)	5/366 (1,4%)	4,68 (1,80; 12,17) p = 0,0016	0,05 (0,02; 0,08) NNH = 20 (13; 45) p = 0,0004	5,0 (1,9; 8,1)
SLEDAI-2K < 10 w momencie skryningu	3/109 (2,8%)	2/106 (1,9%)	1,46 (0,25; 8,56) p = 0,6757	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6729	0,9 (-5,3; 7,0)
SLEDAI-2K ≥ 10 w momencie skryningu	20/251 (8,0%)	3/260 (1,2%)	6,91 (2,08; 22,95) p = 0,0016	0,07 (0,03; 0,10) NNH = 15 (10; 32) p = 0,0002	6,8 (2,7; 10,9)
OCS wyjściowo < 10 mg/dzień	11/170 (6,5%)	2/180 (1,1%)	5,82 (1,31; 25,89) p = 0,0206	0,05 (0,01; 0,09) NNH = 19 (11; 74) p = 0,0087	5,4 (0,5; 10,3)
OCS wyjściowo ≥ 10 mg/dzień	12/190 (6,3%)	3/185 (1,6%)	3,89 (1,12; 13,58) p = 0,0329	0,05 (0,01; 0,09) NNH = 22 (12; 128) p = 0,0186	4,7 (-0,0; 9,4)

Badanie	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Różnica odsetków [p.p.] (95% CI)
Wysoka sygnatura ekspresji genów IFN	19/298 (6,4%)	4/301 (1,3%)	4,80 (1,65; 13,94) p = 0,0039	0,05 (0,02; 0,08) NNH = 20 (13; 51) p = 0,0012	5,0 (1,6; 8,5)
Niska sygnatura ekspresji genów IFN	4/62 (6,5%)	1/64 (1,6%)	4,13 (0,47; 35,92) p = 0,1989	0,05 (-0,02; 0,12) p = 0,1605	4,9 (-5,2; 15,0)
Płeć męska	3/27 (11,0%)	0/25 (0,0%)	6,50 (0,35; 119,88) p = 0,2081	0,11 (-0,02; 0,24) p = 0,1025	11,0 (-8,7; 30,8)
Płeć żeńska	20/333 (6,0%)	5/340 (1,5%)	4,08 (1,55; 10,75) p = 0,0044	0,05 (0,02; 0,07) NNH = 23 (14; 60) p = 0,0018	4,5 (1,3; 7,7)
Wiek ≥ 18 do 65 lat	23/344 (6,7%)	5/358 (1,4%)	4,79 (1,84; 12,45) p = 0,0013	0,05 (0,02; 0,08) NNH = 19 (13; 42) p = 0,0004	5,3 (2,1; 8,5)
Wiek ≥ 65 lat	0/16 (0,0%)	0/7 (0,0%)	-	-	0
BMI ≤ 28 kg/m ²	13/205 (6,3%)	3/223 (1,3%)	4,71 (1,36; 16,31) p = 0,0143	0,05 (0,01; 0,09) NNH = 21 (12; 75) p = 0,0075	5,0 (0,7; 9,3)
BMI > 28 kg/m ²	10/155 (6,5%)	2/142 (1,4%)	4,58 (1,02; 20,55) p = 0,0469	0,05 (0,01; 0,09) NNH = 20 (11; 140) p = 0,0223	5,0 (-0,4; 10,5)
Rasa biała	13/235 (5,6%)	4/243 (1,6%)	3,36 (1,11; 10,16) p = 0,0317	0,04 (0,01; 0,07) NNH = 26 (14; 181) p = 0,0223	3,9 (-0,0; 7,9)
Rasa czarna lub Afroamerykanie	0/46 (0,0%)	1/48 (1,8%)	0,35 (0,01; 8,32) p = 0,5142	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,4695	-1,8 (-12,9; 9,4)
Rasa azjatycka	4/41 (9,8%)	0/35 (0,0%)	7,71 (0,43; 138,48) p = 0,1655	0,10 (0,00; 0,20) p = 0,0585	9,8 (-5,0; 24,6)
Rasa inna	4/30 (12,6%)	0/31 (0,0%)	9,29 (0,52; 165,45) p = 0,1292	0,13 (0,00; 0,26) NNH = 8 (4; 478) p = 0,0465	12,6 (-5,4; 30,5)
Region USA/Kanada	9/139 (6,5%)	3/139 (2,1%)	3,00 (0,83; 10,85) p = 0,0939	0,04 (0,00; 0,09) p = 0,0750	4,3 (-1,6; 10,2)
Region Europa	5/115 (4,4%)	2/122 (1,6%)	2,65 (0,52; 13,40) p = 0,2379	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2229	2,8 (-3,2; 8,9)
Region Ameryka Łacińska	4/59 (6,7%)	0/57 (0,0%)	8,70 (0,48; 158,01) p = 0,1436	0,07 (0,00; 0,14) p = 0,0604	6,7 (-3,6; 17,0)
Region Azja Pacyficzna	4/38 (10,7%)	0/32 (0,0%)	7,62 (0,43; 136,31) p = 0,1678	0,11 (0,00; 0,21) p = 0,0574	10,7 (-5,2; 26,5)
Region- pozostałe	1/9 (15,3%)	0/15 (0,0%)	4,80 (0,22; 106,72) p = 0,3216	0,11 (-0,13; 0,35) p = 0,3585	15,3 (-22,8; 53,3)
ADA ujemne	21/335 (6,3%)	5/330 (1,5%)	4,14 (1,58; 10,84) p = 0,0039	0,05 (0,02; 0,08) NNH = 22 (14; 55) p = 0,0014	4,8 (1,5; 8,0)

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Badanie	ANI n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Różnica odsetków [p.p.] (95% CI)
ADA dodatnie (w którymkolwiek momencie oceny)	2/25 (10,4%)	0/35 (0,0%)	6,92 (0,35; 138,25) p = 0,2053	0,08 (-0,04; 0,20) p = 0,1898	10,4 (-8,5; 29,4)
Stosowanie leków immunosupresyjnych	17/173 (9,8%)	3/176 (1,7%)	5,76 (1,72; 19,32) p = 0,0045	0,08 (0,03; 0,13) NNH = 13 (8; 31) p = 0,0010	8,1 (2,6; 13,7)
Brak stosowania leków immunosupresyjnych	6/187 (3,2%)	2/189 (1,1%)	3,03 (0,62; 14,83) p = 0,1708	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1485	2,2 (-1,8; 6,2)

Ogółem, przypadki półpaśca obserwowano istotnie częściej po stronie anifrolumabu (co już opisano w rozdziale poświęconym zdarzeniom niepożądanym specjalnego zainteresowania), ale zdarzenia te w większości miały charakter łagodny (2,0% vs 0,2%, ANI vs PBO) bądź umiarkowany (3,7% vs 1,1%, ANI vs PBO). Analiza w podgrupach prowadziła generalnie do tych samych wniosków co ocena w całej populacji, choć w podgrupie pacjentów rasy czarnej lub Afroamerykanów obserwowano odwrócenie trendu - w grupie anifrolumabu nie odnotowano zdarzeń półpaśca, w porównaniu do 1 zdarzenia w grupie placebo; podgrupa ta była jednak mała (46 vs 48 chorych), a obserwowany efekt nie był istotny statystycznie (p = 0,5142). W pozostałych podgrupach ryzyko wystąpienia półpaśca po zastosowaniu anifrolumabu było od około 1,5 razy do 9 razy większe niż w grupie kontrolnej, ale ogółem ryzyko to wzrastało około 5-krotnie.

6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Saphnelo (*Saphnelo 2022*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia anifrolumabem były: zakażenie górnych dróg oddechowych (34%), zapalenie oskrzeli (11%), reakcja związana z infuzją (9,4%) i półpasiec (6,1%). Najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym był półpasiec (0,4%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w kontrolowanych badaniach klinicznych zostały wyszczególnione według klasyfikacji układów i narządów (ang. System Organ Class, SoC) MedDRA i podsumowane w tabeli poniżej. W obrębie każdej grupy układów i narządów preferowane terminy zostały uporządkowane według zmniejszającej się częstości występowania, a następnie według zmniejszającej się ciężkości. Częstości występowania działań niepożądanych zostały określone następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstości nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tabela 70. Działania niepożądane u pacjentów z AML otrzymujących leczenie podtrzymujące z zastosowaniem produktu Saphnelo (*ChPL Saphnelo 2022*).

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania działań dowolnego stopnia ^a
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	Bardzo często
	Zapalenie oskrzeli*	Bardzo często
	Półpasiec	Często
	Zakażenie układu oddechowego*	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Często
	Reakcja anafilaktyczna	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja związana z infuzją	Często

* Terminy zbiorcze: zakażenie górnych dróg oddechowych (w tym zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosa i gardła, zapalenie gardła); zapalenie oskrzeli (w tym zapalenie oskrzeli, wirusowe zapalenie oskrzeli, zapalenie tchawicy i oskrzeli); zakażenie układu

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

oddechowego (w tym zakażenie układu oddechowego, wirusowe zakażenie układu oddechowego, bakteryjne zakażenie układu oddechowego).

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości i reakcje związane z infuzją

Częstość występowania reakcji nadwrażliwości wyniosła 2,8% w grupie otrzymującej anifrolumab i 0,6% w grupie otrzymującej placebo. Wszystkie reakcje nadwrażliwości były zgłaszane w ciągu pierwszych 6 infuzji. Reakcje nadwrażliwości miały przeważnie nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie prowadziły do zakończenia leczenia anifrolumabem. Zgłoszono jedną niepożądaną ciężką reakcję nadwrażliwości podczas pierwszej infuzji; pacjent kontynuował leczenie anifrolumabem, a przed kolejnymi infuzjami otrzymywał premedykację.

W programie badań nad TRU reakcję anafilaktyczną zgłoszono u 0,1% (1/837) pacjentów; zdarzenie to wystąpiło po podaniu 150 mg anifrolumabu, pacjent otrzymał leczenie i powrócił do stanu sprzed wystąpienia zdarzenia.

Częstość występowania reakcji związanych z infuzją wyniosła 9,4% w grupie otrzymującej anifrolumab i 7,1% w grupie otrzymującej placebo. Reakcje związane z infuzją miały nasilenie łagodne do umiarkowanego (najczęstszymi objawami były: ból głowy, nudności, wymioty, uczucie zmęczenia i zawroty głowy); żadna z tych reakcji nie była ciężka i żadna nie prowadziła do zakończenia leczenia anifrolumabem. Reakcje związane z infuzją były najczęściej zgłaszane na początku leczenia, podczas pierwszej lub drugiej infuzji, a zgłoszenia dotyczące kolejnych infuzji były rzadsze.

Zakażenia układu oddechowego

Częstość zgłoszeń w grupie otrzymującej anifrolumab w porównaniu z grupą otrzymującą placebo wyniosła: zakażenie górnych dróg oddechowych (34,4% w por. z 23,2%), zapalenie oskrzeli (10,7% w por. z 5,2%) oraz zakażenie układu oddechowego (3,3% w por. z 1,5%). Zakażenia były przeważnie zakażeniami nieciężkimi, miały nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustępowały bez konieczności zakończenia terapii anifrolumabem.

Półpasiec

Częstość występowania zakażeń półpaścem wyniosła 6,1% w grupie leczonej anifrolumabem i 1,3% w grupie otrzymującej placebo. W badaniach klinicznych trwających 52 tygodnie średni czas do wystąpienia półpaśca wyniósł 139 dni (zakres: 2-351 dni).

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Zakażenie półpaścem miało głównie charakter zlokalizowanej postaci skórnej o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym i ustępowało bez konieczności zakończenia terapii anifrolumabem. Zgłaszano przypadki postaci obejmujących wiele dermatomów oraz przypadki choroby rozsianej (obejmującej ośrodkowy układ nerwowy).

Immunogenność

W badaniach III fazy przeciwciała przeciwekowe powstałe podczas leczenia wykryto u 6 z 352 (1,7%) pacjentów leczonych anifrolumabem według zalecanego schematu dawkowania podczas 60-tygodniowego okresu badania. Z uwagi na ograniczenia metodologiczne, kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest znane.

7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Saphnelo (anifrolumab), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji np. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) - *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2022).

W dokumentach Komitetu np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) z lat 2018-2022 dostępnych na stronie EMA nie odnaleziono wzmianek dotyczących produktu leczniczego Saphnelo (PRAC 2022).

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi (występującymi u > 1/10 pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Saphnelo są zakażenie górnych dróg oddechowych (nosa i gardła) oraz zapalenie oskrzeli. Najczęstszym ciężkim (*serious*) działaniem niepożądanym (które może dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 osób) jest półpasiec (EMA 2022). Ponadto odnaleziono dokument informujący o umieszczeniu w lutym 2022 r. tego leku na liście produktów leczniczych wymagających dodatkowego monitorowania - jako powód podano obecność nowej substancji czynnej i nowej substancji biologicznej (ang. *new active substance and new biological*) (EMA 2022a).

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnym na stronie FDA przedstawiono najczęstsze (występujące u $\geq 5\%$ pacjentów) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Saphnelo, które obejmowały zapalenie nosogardzieli, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, reakcje związane z wlewem, półpasiec i kaszel (FDA 2022a).

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 32 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku z produktem Saphnelo (anifrolumab) (*EudraVigilance 2022*). Do najczęstszych należały: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 4; 12,5%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 4; 12,5%) oraz zaburzenia układu nerwowego (n = 4; 12,5%).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre, zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 53 chorych stosujących produkt Saphnelo (anifrolumab). Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zdarzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 19; 18%), zaburzeń układu nerwowego (n = 12; 12%), zakażeń i zarażeń pasożytniczych (n = 10; 10%) oraz zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (n = 10; 10%) (*VigiAccess 2022*).

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)* (stan na 31.03.2022) odnotowano łącznie 63 przypadki zdarzeń niepożądanych, w tym 22 przypadki ciężkie (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 6 zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Saphnelo (anifrolumab), należały: zdarzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 23; 36,5%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 14; 22,2%) oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 12, 19,0%) (*FDA 2022*).

Data ostatniego dostępu: 03.07.2022 r.

8 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających analizowaną terapię przy użyciu produktu leczniczego Saphnelo (anifrolumab), przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę (Saphnelo OR anifrolumab). Wyszukiwanie przeprowadzono 28.06.2022 r. i otrzymano 18 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 9 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *Has results*).

Ostatecznie uwzględniono 5 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 71. Badania w toku oceniające anifrolumab.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT02794285 EudraCT: 2016-000625-39 [TULIP SLE LTE]	A Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-Controlled Phase 3 Extension Study to Characterise the Long-term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Adult Subjects With Active Systemic Lupus Erythematosus	Metodyka: wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie RCT 3 fazy, z równoległą grupą kontrolną, kontrolowane placebo, z podwójnym zaślepieniem (zaślepieni uczestnicy, opiekunowie, badacze, osoby oceniające wyniki), wydłużona faza Cel: długoterminowa ocena bezpieczeństwa i tolerancji leczenia dożylnego anifrolumabu vs placebo w populacji chorych na TRU z umiarkowaną do ciężkiej aktywną chorobą, którzy ukończyli badanie TULIP-1 lub TULIP-2	Rozpoczęcie: 30 czerwca 2016 Zakończenie: 21 grudnia 2021 Liczba uczestników: 559 Sponsor: AstraZeneca przy współpracy PRA Health Sciences Badanie ukończone, nie opublikowano wyników
NCT05141201	Saphnelo for Intravenous Infusion 300 mg Specific Use Result Study All Patient Investigation in Patients With Systemic Lupus Erythematosus	Metodyka: wieloośrodkowe postmarketingowe badanie obserwacyjne w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, prospektywne badanie kohortowe; przeprowadzone w celu	Rozpoczęcie: 21 grudnia 2021 Zakończenie: 30 listopada 2025 Liczba uczestników: 600 Sponsor: AstraZeneca

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		poparcia wniosku o ponowne rozpatrzenie rejestracji Cel: długoterminowa ocena bezpieczeństwa stosowania anifrolumabu IV u chorych na TRU z niewystarczającą odpowiedzią na aktualnie dostępne terapie	Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT04931563	A Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Anifrolumab in Asian Participants With Active Systemic Lupus Erythematosus	Metodyka: wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie 3 fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa anifrolumabu IV w porównaniu do placebo u azjatyckich pacjentów z aktywnym TRU	Rozpoczęcie: 13 września 2021 Zakończenie: 13 czerwca 2024 Liczba uczestników: 328 Sponsor: AstraZeneca Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT05138133 EudraCT: 2021-002862-42	A Multicentre Randomized Double-Blind Placebo Controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Anifrolumab in Adult Patients With Active Proliferative Lupus Nephritis	Metodyka: wieloośrodkowe badanie 3 fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa anifrolumabu IV w porównaniu do placebo u dorosłych pacjentów z aktywnym proliferacyjnym LN	Rozpoczęcie: 15 lutego 2022 Zakończenie: 22 lutego 2027 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego 19 listopada 2025) Liczba uczestników: 360 Sponsor: AstraZeneca Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT05001698	A Phase I, Open-label, Single-Arm, Multiple-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Anifrolumab in Chinese Participants With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	Metodyka: otwarte, jednoramienne badanie I fazy, bez randomizacji i zaślepienia Cel: ocena farmakokinetyki, farmakodynamiki, profilu bezpieczeństwa i tolerancji anifrolumabu IV u chińskich pacjentów z aktywnym TRU pomimo stosowania SoC	Rozpoczęcie: 27 lipca 2021 Zakończenie: 6 czerwca 2022 Liczba uczestników: 15 Sponsor: AstraZeneca Badanie w toku, nie rekrutuje pacjentów

9 Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 5 przeglądów systematycznych: *Bruce 2022a*, *Fairley 2020*, *Koh 2020*, *Lee 2021* i *Shamliyan 2017*, które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym oraz prezentowanych wniosków dotyczących efektywności klinicznej anifrolumabu.

Anifrolumab + SoC vs placebo + SoC - badania z randomizacją

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 4 duże, wielośrodkowe próby kliniczne z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem utrzymywanym za pomocą placebo: *MUSE*, *TULIP-1*, *TULIP-2* i *TULIP-LN1*, w których testowano wyższość (*superiority*) leczenia anifrolumabem dożylnym (IV) w dawce 300 mg co 4 tygodnie (q4w) nad placebo (PBO) u dorosłych chorych na aktywną, umiarkowaną do ciężkiej postać tocznia rumieniowatego układowego (TRU) pomimo leczenia standardowego; lub w przypadku badania *TULIP-LN1* chorych z aktywnym, proliferacyjnym toczniowym zapaleniem nerek (LN) klasy III/IV. Aktywność choroby analizowanej populacji była podobnej wielkości, na co wskazują podobne średnie początkowe wyniki wskaźnika SLEDAI-2K.

Wyniki badań zaprezentowano na podstawie 7 publikacji:

- badanie *MUSE*: publikacje *Furie 2017*, *Furie 2018*, *Merrill 2018*, *Morand 2018*;
- badanie *TULIP-1*: publikacja *Furie 2019*;
- badanie *TULIP-2*: publikacja *Morand 2020*;
- badanie *TULIP-LN1*: publikacja *Jayne 2022*.

Ponadto uwzględniono publikacje prezentujące dodatkowe analizy do włączonych badań RCT: publikację *Tummala 2021* (zintegrowana analiza badań *MUSE*, *TULIP-1* i *TULIP-2*, dotycząca oceny bezpieczeństwa anifrolumabu); *Furie 2021*, *Furie 2021a* i *Morand 2022* (zintegrowane analizy *post-hoc* badań *TULIP-1* i *TULIP-2* prezentujące dodatkowe wyniki oceny skuteczności); *Vital 2022* (zintegrowana analiza *post-hoc* badań III fazy *TULIP-1* i *TULIP-2* zawierająca dodatkowe wyniki skuteczności w podgrupach); *Bruce 2022b* (analiza *post-hoc* zgodności wyników oceny skuteczności przy użyciu BICLA i SRI4 w badaniach II i III fazy *TULIP-1*, *TULIP-2* oraz *MUSE*); *Strand 2022* (zintegrowana analiza *post-hoc* badań III fazy *TULIP-1* i *TULIP-2* oceniająca wyniki punktów końcowych raportowanych przez pacjentów w zależności od odpowiedzi BICLA).

Dodatkowo włączono 9 doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe wyniki włączonych do analizy badań z randomizacją *TULIP-1* i *TULIP-2* (z lub bez uwzględnienia badania *MUSE*), opublikowanych w artykułach pełnotekstowych: *Furie 2021a* (ocena w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie biologiczne, tak vs nie), *Kalunian 2021* (wyniki w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na czas trwania TRU), *Kalunian 2022* (pogłębiona analiza danych dotyczących reakcji nadwrażliwości na anifrolumab), *Manzi 2021* (analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na rodzaj stosowanego SoC), *Manzi 2022* (dodatkowe dane dotyczące wpływu anifrolumabu na neuropsychiatryczne manifestacje depresji i ryzyko samobójstw), *Morand 2021* (wyniki oceny LLDAS), *Van Vollenhoven 2022* (dodatkowe dane dotyczące utrzymywania się odpowiedzi BICLA i aktywności choroby w skali BILAG) oraz *Werth 2020* i *Werth 2022* (dodatkowe wyniki oceny wskaźnika CLASI).

W badaniach chorzy, oprócz anifrolumabu w grupie ocenianej interwencji i placebo w ramieniu kontrolnym, otrzymywali standardową terapię (SoC): w badaniach *MUSE*, *TULIP-1* i *TULIP-2* musieli być leczeni w stabilnych dawkach co najmniej jednym z leków: doustne glikokortykosteroidy (prednizon lub równoważnik), leki antymalaryczne, azatiopryna, mykofenolan mofetylu/kwas mykofenolowy, metotreksat lub mizorybina (*TULIP-1* i *TULIP-2*), natomiast w badaniu *TULIP-LN1* dotyczącym pacjentów z aktywnym toczeniem nerkowym wymagano leczenia w stabilnych dawkach doustnymi kortykosteroidami oraz mykofenolanem mofetylu [MMF]. Badania charakteryzowały się bardzo dobrą jakością, otrzymując 5/5 punktów w skali Jadad.

Włączone badania obejmowały 364 i 365 pacjentów w *TULIP-1* i *TULIP-2*, 203 w *MUSE* i 94 w *TULIP-LN1*. We wszystkich badaniach uczestniczyli pacjenci ze średnim ogólnym wynikiem wskaźnika SLEDAI-2K około 10-11 punktów, co wskazuje na umiarkowaną do ciężkiej postać choroby (postać umiarkowana 6-12 punktów, ciężka > 12), w tym w badaniach *TULIP-1* i *TULIP-2* wynik ≥ 10 uzyskało około 70% pacjentów, a w *TULIP-LN1* ponad 50%. Ocena nasilenia choroby wg wskaźnika BILAG-2004 była przedstawiono w badaniach *TULIP-1* i *TULIP-2*, gdzie ciężką postać TRU (wynik ≥ 1 BILAG A) miała około połowa włączonych pacjentów, a druga połowa postać umiarkowaną (wynik ≥ 2 BILAG B). Natomiast ogólny wynik oceny PGA wynosił 1,68-1,9 punktu w badaniach *MUSE*, *TULIP-1* i *TULIP-2* średni (w 0-3 punktowej skali, gdzie 0 oznacza całkowity brak aktywności choroby). Średnia początkowa dawka GKS wynosiła ponad 10 mg/dobę prednizonu lub odpowiednika (11-13 mg/dobę, a w badaniu *TULIP-LN1* 22 mg/dobę). W badaniach *TULIP 1* i *2* co najmniej dwie klasy leków stosowało 49% chorych, a doustne GKS wraz z lekami przeciwmalarycznymi i immunosupresyjnymi 26%.

W badaniach *TULIP 1* i *2* wymagano próby redukcji doustnych glikokortykosteroidów w przypadku pacjentów stosujących dawkę wyjściowo ≥ 10 mg/dzień prednizonu lub równoważnika, do dawki $\leq 7,5$ mg/dzień pomiędzy tygodniami 8 i 40. Zmniejszenie dawki było także dozwolone u innych pozostałych pacjentów. W badaniu *TULIP-LN1* wszyscy chorzy otrzymali puls dożylnego metyloprednizonu (500 mg) w okresie 10 dni od randomizacji, następnie obowiązkowo redukowano dawkę doustnych glikokortykosteroidów do ≤ 10 mg/dzień w tygodniu 12 and $\leq 7,5$ mg/dzień w tygodniu 24 (prednizonu lub równoważnika). MMF był redukowany do dawki 2g/dzień w tygodniu 8. W tygodniach 40-52 wymagano stałych dawek doustnych GKS i MMF. W badaniu *MUSE* zalecano, w zależności od decyzji badacza, redukcję dawki doustnych glikokortykosteroidów.

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź na leczenie BICLA (*BILAG-Based Composite Lupus Assessment*)

- odpowiedź BICLA wymaga co najmniej częściowej poprawy, ale we wszystkich narządach z ciężką lub umiarkowaną aktywnością choroby;
- metaanaliza badań *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2* wskazuje na istotne statystycznie 59% zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania **odpowiedzi na leczenie według kryteriów BICLA** (w okresie 52 tygodni) po zastosowaniu anifrolumabu: RB = 1,59 (95% CI: 1,33; 1,89), $p < 0,0001$, NNT = 7 (95% CI: 5; 10); podobny wynik obserwowano w zintegrowanej analizie prób *TULIP-1* i *TULIP-2*, RB = 1,55 (95% CI: 1,29; 1,87), $p < 0,0001$, NNT = 6 (95% CI: 5; 11);
- w grupach wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie obserwowano spójne wyniki (*TULIP-1* oraz *TULIP-2*), w podgrupie pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej OCS wraz z lekami przeciwmalarycznym oraz immunosupresyjnym (czyli w podgrupie z najcięższym przebiegiem choroby) efekt był nawet silniejszy niż w populacji ogólnej: RB = 1,70 (95% CI: 1,20; 2,41), $p = 0,0027$, NNT = 5 (95% CI: 3; 13).
- podobnie spójny efekt anifrolumabu potwierdzono w badaniu *TULIP-2* w innych wyróżnionych podgrupach pacjentów, w podgrupie chorych stosujących wyjściowo **OCS w dawce < 10 mg/dzień**, odpowiedź BICLA obserwowano znacznie częściej w grupie anifrolumabu MD = 20,1 (95% CI: 6,5; 33,7); w podgrupie chorych otrzymujących wyjściowo **≥ 10 mg/dzień** wynik był spójny, ale nie przekroczył istotności statystycznej: MD = 12,0 (95% CI: -2,5; 26,6);
- zintegrowana analiza prób *TULIP-1* oraz *TULIP-2* wykazała istotnie częstszą odpowiedź BICLA u chorych poddanych terapii anifrolumabem niezależnie od punktacji SLEDAI-2K w momencie skryningu, wyjściowej dawki OCS i wartości BMI, a także w podgrupie z wysoką ekspresją genów

sygnatury genowej IFN, płci żeńskiej, w wieku ≥ 18 do 65 lat, rasy białej i azjatyckiej, regionu Europy, Ameryki Łacińskiej i USA/Kanady, o początku choroby w wieku dorosłym i z co najmniej jedną nieprawidłową wartością parametrów anty-dsDNA, C3 lub C4;

- w przeprowadzonych metaanalizach prawdopodobieństwo uzyskania **odpowiedzi BICLA utrzymującej się 3 miesiące** było o 64% wyższe w grupie ANI: RB = 1,64 (95% CI: 1,28; 2,10), $p < 0,0001$, NNT = 8 (95% CI: 6; 15); **przez przynajmniej pół roku** było już o 81% wyższe niż w grupie placebo: RB = 1,81 (95% CI: 1,35; 2,44), $p < 0,0001$, NNT = 9 (95% CI: 6; 16); przez **przynajmniej 9 miesięcy** było o 93% wyższe w grupie ANI: RB = 1,93 (95% CI: 1,28; 2,91), $p = 0,0016$, NNT = 13 (95% CI: 8; 32), natomiast **przez rok** było już niemal 5-krotnie wyższe po zastosowaniu anifrolumabu: RB = 4,79 (95% CI: 2,15; 10,69), $p = 0,0001$;
- metaanaliza wskazywała na istotne zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia **utrzymującej się** (od wystąpienia do końca okresu obserwacji, tj. do 52 tygodnia) **odpowiedzi BICLA** w danym czasie (analiza typu czas do zdarzenia) w grupie chorych otrzymujących anifrolumab, w porównaniu do grupy placebo: HR = 1,86 (95% CI: 1,50; 2,31), $p < 0,0001$;
- ocenie poddano także prawdopodobieństwo wystąpienia jednocześnie **odpowiedzi BICLA oraz dodatkowych punktów końcowych**; ogólnie, im występowała bardziej restrykcyjna kombinacja punktów końcowych, tym anifrolumab bardziej zwiększał jej prawdopodobieństwo, wszystkie wyniki były znamienne statystycznie (metaanaliza *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*):
 - BICLA + trwałe zmniejszenie dawki OCS: RB = 1,69 (95% CI: 1,38; 2,06), $p < 0,0001$, NNT = 7 (95% CI: 5; 11);
 - BICLA + brak zaostrzeń (*flares*) po 12 tygodniu: RB = 1,88 (95% CI: 1,53; 2,30), $p < 0,0001$, NNT = 6 (95% CI: 4; 8);
 - BICLA + trwałe zmniejszenie dawki OCS + brak zaostrzeń (*flares*) po 12 tygodniu: RB = 2,05 (95% CI: 1,61; 2,61), $p < 0,0001$, NNT = 6 (95% CI: 5; 9);
 - BICLA + SRI4: 1,71 (95% CI: 1,42; 2,06), $p < 0,0001$, NNT = 6 (95% CI: 5; 9).

Odpowiedź na leczenie SRI (*SLE responder index*)

- SRI wymaga pełnego ustąpienia objawów w określonym obszarze, by zarejestrować zmianę, nie uwzględnia częściowej poprawy, poprawa natomiast nie jest konieczna we wszystkich narządach z ciężką lub umiarkowaną aktywnością choroby. Wyróżnia się kilka możliwych stopni odpowiedzi - od SRI4 do SRI8 - w zależności od zmniejszenia punktacji skali SLEDAI-2K, tj. odpowiednio o ≥ 4 , 5, 6, 7 lub 8 punktów;

- metaanaliza (*MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*) spójnie wskazywała na zwiększenie **prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi SRI** w grupie anifrolumabu, przy czym w przypadku odpowiedzi **SRI4** (RB = 1,37 [95% CI: 0,89; 2,12], p = 0,1551), **SRI5** (RB = 1,38 [95% CI: 1,01; 1,88], p = 0,0427) oraz **SRI6** (RB = 1,40 [95% CI: 0,96; 2,04], p = 0,0843) wyniki nie przekroczyły progu znamienności statystycznej przy zastosowaniu modelu **efektów zmiennych**, ze względu na heterogeniczność generowaną przez badanie *TULIP-1*. Niemniej obliczenia wykonane za pomocą **efektów stałych** wskazywały na znamienne zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia tych punktów końcowych w grupie anifrolumabu - **SRI4**: RR = 1,31 (95% CI: 1,12; 1,53), p = 0,0007, NNT = 9 (95% CI: 6; 21); **SRI5**: RR = 1,36 (95% CI: 1,14; 1,64), p = 0,0008, NNT = 10 (95% CI: 7; 22) oraz **SRI6**: RR = 1,38 (95% CI: 1,15; 1,66), p = 0,0006, NNT = 10 (95% CI: 6; 21). W przypadku zastosowania bardziej restrykcyjnych kryteriów odpowiedzi obserwowano istotne statystycznie różnice wskazujące na zwiększenie prawdopodobieństwa ich uzyskania po zastosowaniu anifrolumabu - **SRI7**: RB = 1,62 (95% CI: 1,27; 2,08), p = 0,0001, NNT = 9 (95% CI: 6; 18) oraz **SRI8**: RB = 1,59 (95% CI: 1,23; 2,05), p = 0,0004, NNT = 10 (95% CI: 7; 22);
- wyniki zintegrowanej analizy prób *TULIP-1* i *TULIP-2* były spójne z przeprowadzoną metaanalizą i również wskazywały na istotne zwiększenie prawdopodobieństwa odpowiedzi SRI4 u pacjentów poddanych terapii anifrolumabem w porównaniu do placebo, RB = 1,30 (95% CI: 1,11; 1,52), NNT = 9 (95% CI: 6; 21); podobny efekt stwierdzono w podgrupie cechującej się wysoką ekspresją genów sygnatury genowej IFNGS, RB = 1,37 (95% CI: 1,15; 1,64), p = 0,0004, NNT = 7 (95% CI: 5; 15), natomiast w podgrupie o niskiej ekspresji wynik nie był znamienny statystycznie (p = 0,9864).

Roczna częstość zaostreń TRU (*flares*)

- metaanaliza stosunku **średniej rocznej częstości** zaostreń (*TULIP-1*, *TULIP-2*) wskazuje na istotne zmniejszenie zaostreń TRU po zastosowaniu anifrolumabu, w porównaniu z placebo: stosunek częstości wyniósł 0,75 (95% CI: 0,59; 0,95), p = 0,0148;
- anifrolumab znamienne zmniejszył **odsetek pacjentów z co najmniej jednym zaostreń TRU** (metaanaliza *TULIP-1* i *TULIP-2*): RR = 0,78 (95% CI: 0,65; 0,93), p = 0,0067, NNT = 13 (95% CI: 8; 43), podobnie jak **odsetek z co najmniej dwoma zaostreń TRU**: RR = 0,70 (95% CI: 0,50; 0,99), p = 0,0433; NNT = 19 (95% CI: 10; 429);
- obserwowano istotne zmniejszenie **ryzyka wystąpienia zaostreń** po zastosowaniu anifrolumabu w porównaniu do placebo u pacjentów z wyjściową dawką OCS ≥ 10 mg/dzień **uzyskujących docelowe zmniejszenie OCS** (do $\leq 7,5$ mg/dzień), zarówno w badaniu *TULIP-1*, jak i w próbie

TULIP-2, a także w połączonej populacji obu tych badań: RR = 0,46 (95% CI: 0,28; 0,73), p = 0,0013, NNT = 5 (95% CI: 3; 11). W podgrupie chorych z wyjściową dawką OCS ≥ 10 mg/dzień nieuzyskujących docelowego zmniejszenia OCS, różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie osiągnęły progu znamienności statystycznej (p = 0,8162 dla połączonej populacji obu badań);

- w połączonej populacji badań *TULIP-1* oraz *TULIP-2* **czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia** TRU był istotnie dłuższy w grupie ANI - mediana 140 (zakres: 24-376) dni vs 119 (zakres: 21-370) dni w grupie placebo: HR = 0,70 (95% CI: 0,55; 0,89), p = 0,03;
- w analizie podgrup zintegrowanych prób *TULIP-1* i *TULIP-2* obserwowano istotne zmniejszenie rocznej średniej liczby zaostrzeń choroby u pacjentów leczonych anifrolumabem niezależnie od wieku, u osób płci żeńskiej, o BMI ≤ 28 kg/m², o początku choroby w wieku dorosłym, stosujących wyjściowo co najmniej 10 mg OCS dziennie, z co najmniej 10 punktami w skali SLEDAI-2K w momencie skryningu, z co najmniej jednym nieprawidłowym oznaczeniem anty-dsDNA, C3 lub C4 oraz cechujących się wysoką ekspresją genów sygnatury genowej IFN.

Utrzymane zmniejszenie dawki doustnych kortykosteroidów OCS

- zintegrowana analiza prób *TULIP-1* i *TULIP-2* wskazuje na istotną przewagę anifrolumabu w porównaniu do placebo pod względem prawdopodobieństwa uzyskania trwałego zmniejszenia dawki OCS, RB = 1,58 (95% CI: 1,23; 2,04), p = 0,0004, NNT = 6 (95% CI: 4; 12); znamienne statystycznie różnice stwierdzono w następujących podgrupach: chorzy w wieku ≥ 18 do 65 lat, płci żeńskiej, o BMI ≤ 28 kg/m², rasy białej, z regionu Europy i Ameryki Łacińskiej, o początku choroby w wieku dorosłym, z punktacją SLEDAI-2K ≥ 10 w momencie skryningu, z wysoką ekspresją genów sygnatury genowej IFN oraz niezależnie od oznaczeń anty-dsDNA, C3 lub C4;
- wynik metaanalizy (*MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*) wskazuje na istotnie o 60% wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia trwałego (od 40 do 52 tygodnia) **zmniejszenia dawki OCS** (do $\leq 7,5$ mg/dzień u pacjentów z wyjściową dawką ≥ 10 mg/dzień) po zastosowaniu anifrolumabu, w porównaniu do placebo: RB = 1,60 (95% CI: 1,27; 2,01), p < 0,0001, NNT = 6 (95% CI: 4; 11).

Wystąpienie niskiej aktywności choroby (LLDAS - *Lupus Low Disease Activity State*)

- anifrolumab w porównaniu z placebo istotnie zwiększał prawdopodobieństwa **wystąpienia LLDAS** (SLEDAI-2K < 4 bez aktywności w istotnych narządach, brak nowych oznak aktywności choroby, PGA < 1, dawka OCS < 7,5 mg/dzień oraz dobra tolerancja leków immunosupresyjnych) w danym czasie: HR = 1,76 (95% CI: 1,35; 2,30), p < 0,001;

- anifrolumab znamienne zwiększał **odsetek pacjentów z LLDAS** w okresie 52 tygodni obserwacji: 17,5% vs 10,6%, OR = 1,8 (95% CI: 1,2; 2,8), p = 0,008; jak również szansę pozostania w statusie **LLDAS przez przynajmniej 20% czasu** obserwacji (OR = 1,8 [95%: 1,2; 2,7], p = 0,004) oraz **50%** (OR = 1,9 [95% CI: 1,0; 3,4], p = 0,035).

Aktywność choroby skali SLEDAI-2K (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*)

- Skala SLEDAI-2K obejmuje 24 ważne deskrytory choroby (16 klinicznych oraz 8 laboratoryjnych) opisujących 9 narządów, przy czym różna waga przypisywana jest do narządów. Zmiana w skali SLEDAI o co najmniej 4 punkty jest uznawana za istotną klinicznie.
- w badaniu *MUSE* u pacjentów otrzymujący anifrolumab znamienne częściej występowała **istotna klinicznie poprawa** według skali SLEDAI-2K (zmniejszenie o ≥ 4 punkty): 62,6% vs 43,1%, RB = 1,45 (95% CI: 1,11; 1,90), p = 0,0068, NNT = 6 (95% CI: 4; 17); jak również **niska aktywność choroby** (SLEDAI-2K ≤ 2): 35,4% vs 17,7%, RB = 2,00 (95% CI: 1,22; 3,29), p = 0,0061, NNT = 6 (95% CI: 4; 18); oraz **remisja choroby** (SLEDAI-2K = 0): 18,2% vs 7,8%, RB = 2,32 (95% CI: 1,06; 5,09), p = 0,0359, NNT = 10 (95% CI: 6; 90);
- metaanaliza *TULIP-1* i *TULIP-LN1* wskazuje na istotnie większą **redukcję punktacji SLEDAI-2K** po 52 tygodniach w grupie anifrolumabu: MD = -0,86 (95% CI: -1,57; -0,16), p = 0,0169.

Aktywność choroby w skali BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*)

- Skala BILAG obejmuje ocenę 97 zagadnień dotyczących 9 narządów, wszystkie objawy w zakresie poszczególnych narządów mają jednakową wagę;
- **zmniejszenie wyniku skali BILAG** w badaniu *TULIP-1* po 52 tygodniach wynosiło -13,00 (SD: 8,01) punktów w grupie ANI i była znamienne większa od placebo -10,70 (SD: 7,72): MD = -2,30 (95% CI: -4,11; -0,49), p = 0,0128;
- w badaniu *MUSE* pacjenci otrzymujący anifrolumab częściej uzyskiwali **istotną (major) odpowiedź kliniczną** według skali BILAG niż chorzy z placebo - 19,2% vs 6,9%: RB = 2,80 (95% CI: 1,23; 6,36), p = 0,0141, NNT = 9 (95% CI: 5; 32);
- prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi według kryteriów BICLA, która utrzymywała się przez co najmniej 12 miesięcy (ocena w tygodniach 4-52), było istotnie większe po zastosowaniu anifrolumabu w porównaniu do placebo, zarówno pod względem domeny mięśniowo-szkieletowej, RB = 1,52 (95% CI: 1,06; 2,16), p = 0,0219, NNT = 15 (95% CI: 9; 96), jak i śluzówkowo-skórnej, RB = 2,43 (95% CI: 1,52; 3,89), p = 0,0002, NNT = 10 (95% CI: 7; 20).

Rozległość i ciężkość zmian skórnych CLASI (*Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index*)

- **poprawa CLASI o przynajmniej 50%** w okresie 52 tygodni wśród pacjentów z punktacją wyjściową ≥ 10 (metaanaliza *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*) występowała u znamienne wyższego odsetka pacjentów w grupie anifrolumabu: $RB = 1,52$ (95% CI: 1,09; 2,11), $p = 0,0129$, $NNT = 5$ (95% CI: 3; 20). Istotne różnice między grupami wystąpiły już w 12 tygodniu leczenia.
- prawdopodobieństwo wystąpienia **utrzymującej się poprawy CLASI o co najmniej 50%** w danym czasie było znamienne wyższe w grupie anifrolumabu: $HR = 1,74$ (95% CI: 1,17; 2,58), $p = 0,0058$;
- w zintegrowanej analizie prób *TULIP-1* i *TULIP-2* u pacjentów poddanych terapii anifrolumabem stwierdzono poprawę w zakresie zmniejszenia nasilenia rumienia i łuski/hipertrofii i brak pogorszenia łysienia lub zajęcia błon śluzowych w porównaniu do grupy placebo, niezależnie od podgrup wyróżnionych pod względem przewlekłej czy rozszerzonej manifestacji skórnej.

Liczba tkliwych oraz opuchniętych stawów

- metaanaliza *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2* wskazuje na znamienne wyższe prawdopodobieństwo **zmniejszenia liczby tkliwych lub opuchniętych stawów o $\geq 50\%$** w grupie anifrolumabu w porównaniu do placebo: $RB = 1,31$ (95% 1,04; 1,65), $p = 0,0212$, $NNT = 9$ (95% CI: 5; 50); podobny wynik obserwowano także w połączonej populacji prób *TULIP-1* i *TULIP-2*, $RB = 1,32$ (95% CI: 1,04; 1,68), $p = 0,0231$, $NNT = 9$ (95% CI: 5; 58).

Ogólna ocena stanu zdrowia przez lekarza (PGA, *Physician's Global Assessment*) oraz pacjentów (PtGA, *Patient's Global Assessment*)

- wynik metaanalizy badań *TULIP-1* oraz *TULIP-LN1* wskazywał, że zastosowanie anifrolumabu wiązało się ze znamienne większą **poprawą wyniku oceny PGA** względem grupy kontrolnej: $MD = -0,20$ (95% CI: -0,33; -0,07), $p = 0,0035$;
- wyniki badania *TULIP-LN1* oraz połączonej analizy prób *TULIP-1* i *TULIP-2* wskazywały na liczbową poprawę oceny PtGA w grupie pacjentów stosujących ANI w porównaniu z placebo, jednak różnice te nie były istotne statystycznie;
- w badaniu *MUSE* obserwowano znamienne wyższy odsetek chorych uzyskujących **kliniczną poprawę wyniku PGA** ($\geq 0,3$ punktu) w przypadku anifrolumabu w porównaniu z grupą placebo: 74,8% vs 53,9%: $RB = 1,39$ (95% CI: 1,12; 1,71), $p = 0,0026$, $NNT = 5$ (95% CI: 3; 13).

Całkowita odpowiedź nerkowa (CRR, *complete renal response*)

- w żadnym z rozpatrywanych porównań danych badania *TULIP-LN1* nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami (anifrolumabu oraz placebo) w prawdopodobieństwie uzyskania różnie definiowanej odpowiedzi nerkowej, a także utrzymanej redukcji OCS oraz odpowiedzi z jednoczesnym utrzymaniem zmniejszenia OCS.

Białkomocz

- wartość UPCR (stosunek białka do kreatyniny w moczu) ulegała poprawie (zmniejszenie wartości średniej geometrycznej zmiany) w trakcie badania *TULIP-LN1*, wynosząc w grupie anifrolumabu 0,65 mg/mg po 12 tygodniach, 0,47 po 24 tygodniach oraz 0,41 po 36 tygodniach (0,71, 0,56 oraz 0,43 w grupie placebo);
- po 52 tygodniach średnia zmiana UPCR wynosiła 0,33 (95% CI: 0,19; 0,56) w grupie ANI oraz 0,30 (95% CI: 0,18; 0,50) w grupie placebo - różnice te nie były znamienne statystycznie.

Ocena jakości życia

- metaanaliza danych badań *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2* wskazywała na istotne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania poprawy objawów zmęczenia w skali FACIT-F po zastosowaniu anifrolumabu: RB = 1,28 (95% CI: 1,06; 1,55), p = 0,0099, NNT = 13 (95% CI: 8; 51); podobny wynik uzyskano w zintegrowanej analizie prób *TULIP-1* i *TULIP-2*, RB = 1,30 (95% CI: 1,04; 1,62), p = 0,0208, NNT = 13 (95% CI: 7; 79);
- w badaniu *MUSE* pacjenci otrzymujący anifrolumab liczbowo częściej uzyskiwali poprawę funkcjonowania psychicznego oraz fizycznego (według skali SF-36) niż chorzy otrzymujący placebo, ale obserwowane różnice nie były znamienne statystycznie, odpowiednio RB = 1,37 (95% CI: 0,91; 2,08), p = 0,1340 oraz RB = 1,24 (95% CI: 0,90; 1,70), p = 0,1876;
- w zintegrowanej analizie badań *TULIP-1* i *TULIP-2* u chorych stosujących anifrolumab obserwowano większą niż w przypadku placebo poprawę w zakresie ocen poszczególnych domen kwestionariusza SF-36, ale różnice te nie były istotne statystycznie; znacząco częściej stwierdzono natomiast istotną klinicznie poprawę (MCID) w większości składowych (PCS, MCS, rola ograniczeń fizycznych, ból fizyczny, ogólne zdrowie, vitalność, funkcjonowanie społeczne, rola ograniczeń emocjonalnych i zdrowie psychiczne);

- w zintegrowanej analizie badań *TULIP-1* i *TULIP-2* zmniejszenie nasilenia bólu ocenionego w skali NRS obserwowano zarówno u chorych leczonych anifrolumabem, jak i stosujących placebo, a różnica między ramionami nie była istotna statystycznie;
- w zintegrowanej analizie badań *TULIP-1* i *TULIP-2* pacjenci poddani terapii anifrolumabem uzyskali znamienne częściej minimalną istotną klinicznie poprawę w składowych „planowanie” oraz „zmęczenie” kwestionariusza LupusQoL, odpowiednio RB = 1,25 (95% CI: 1,01; 1,55), p = 0,0389, NNT = 13 (95% CI: 7; 212) oraz RB = 1,24 (95% CI: 1,00; 1,53), p = 0,0486, NNT = 14 (95% CI: 7; 1149).

Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa oparto przede wszystkim na publikacji *Tummalala 2021* (uzupełniająco: abstrakty konferencyjne *Kalunian 2022* i *Manzi 2022*), prezentującej ocenę w połączonej populacji badań *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2* oraz w miarę dostępności danych na badaniu *TULIP-LN1*.

W ocenie ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych:

- odnotowano istotne zwiększenie ryzyka ≥ 1 AEs podczas terapii anifrolumabem w porównaniu do placebo w metaanalizie dostępnych danych: RR = 1,09 (95% CI: 1,03; 1,15), p = 0,0013, NNH = 14 (95% CI: 9; 35);
- obserwowano brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia ciężkich (*serious*) AEs, zgonu z powodu AEs oraz przerwania leczenia z powodu AEs;
- wszystkie obserwowane reakcje nadwrażliwości i reakcje związane z wlewem miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, nie prowadziły do przerwania leczenia anifrolumabem i rzadko prowadziły do wdrożenia premedykacji.

W ocenie zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI):

- nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia AESI ogółem, nieoportunistycznych poważnych zakażeń, zakażeń oportunistycznych, reakcji anafilaktycznych, reakcji związanych z wlewem leku, nowotworów złośliwych, grypy, zapalenia naczyń (bez związku z TRU), istotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, a także zakażeń ogółem oraz aktywnej lub utajonej gruźlicy;
- metaanaliza danych ze wszystkich ocenianych badań wskazywała na istotny, niemal czterokrotny wzrost ryzyka wystąpienia półpaśca po zastosowaniu anifrolumabu: RR = 3,84 (95% CI:

1,94; 7,61), NNH = 19 (95% CI: 13; 35), $p < 0,0001$, ale ogółem zdarzenia pólpaśca wystąpiły u mniej niż 10% chorych (7,3% vs 1,9%, ANI vs PBO), i w większości miały charakter łagodny (2,0% vs 0,2%, ANI vs PBO) bądź umiarkowany (3,7% vs 1,1%, ANI vs PBO) i dotyczyły skóry; stosowano leczenie przeciwwirusowe i zmiany ustępowały bez konieczności przerwania leczenia ;według danych z połączonej analizy badań *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*.

W ocenie poszczególnych zdarzeń niepożądanych:

- w większości odnotowanych zdarzeń nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami;
- istotnie częściej po stronie anifrolumabu stwierdzano zdarzenia związane z zakażeniem układu oddechowego - ryzyko wystąpienia ogólnie takich zakażeń było ponad 7-krotnie wyższe w grupie ANI w porównaniu z grupą PBO: RR = 7,11 (95% CI: 1,62; 31,09), $p = 0,0092$, NNH = 39 (95% CI: 24; 107); w ramach takich zdarzeń odnotowano również istotne różnice w ryzyku pojawienia zakażeń górnych dróg oddechowych, RR = 1,60 (95% CI: 1,13; 2,27), $p = 0,0084$, NNH = 18 (95% CI: 10; 65) oraz zapalenia oskrzeli, RR = 2,28 (95% CI: 1,37; 3,81), $p = 0,0015$, NNH = 19 (95% CI: 12; 45);
- w badaniach *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2* istotnie częściej po stronie anifrolumabu obserwowano przypadki dolegliwości bólowych - bóle stawów występowały prawie 2,5 razy częściej w grupie ANI w porównaniu z grupą PBO, RR = 2,48 (95% CI: 1,16; 5,33), $p = 0,0198$, NNH = 35 (95% CI: 20; 185), natomiast bóle kończyn obserwowano ponad trzykrotnie częściej: RR = 3,72 (95% CI: 1,05; 13,26), $p = 0,0425$, NNH = 58 (95% CI: 31; 567); w badaniach odnotowano również istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości po zastosowaniu anifrolumabu, RR = 4,40 (95% CI: 1,26; 15,34), $p = 0,0201$, NNH = 46 (95% CI: 26; 198);
- ryzyko wystąpienia biegunki było istotnie niższe po zastosowaniu anifrolumabu: RR = 0,50 (95% CI: 0,28; 0,88), $p = 0,0165$, NNT = 30 (95% CI: 17; 140);
- w zintegrowanej analizie badań *TULIP-1* i *TULIP-2* nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia depresji, myśli i tendencji samobójczych czy potrzeby włączenia leków przeciwdepresyjnych wśród chorych poddanych terapii anifrolumabem w porównaniu do grupy placebo.

10 Dyskusja

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) (SLE, z ang. *systemic lupus erythematosus*) to choroba autoimmunologiczna rozwijająca się wskutek złożonych zaburzeń układu odpornościowego prowadzących do przewlekłego procesu zapalnego w wielu tkankach i narządach. Pomimo intensywnych badań w ciągu ostatnich lat etiologia choroby pozostaje nieznana. Istotną rolę przypisuje się czynnikom genetycznym, hormonalnym, środowiskowym i złożonym zaburzeniom immunologicznym (Musiał 2021). Mimo że od momentu wyznaczenia TRU jako jednostki chorobowej minęło wiele lat, fakt, że przyczyny choroby pozostają nieznane oraz mnogość postaci, jakie może przyjąć choroba, powodują bardzo duże problemy z jej diagnozowaniem i jednoznacznym sklasyfikowaniem (Daca 2013). Zgodnie z kryteriami klasyfikacyjnymi TRU opracowanymi w 2019 r. przez *American College of Rheumatology* (ACR) i *European League Against Rheumatism* (EULAR) rozpoznanie TRU ustala się na podstawie typowych objawów klinicznych oraz wyników badań pomocniczych (Aringer 2019). Według proponowanego przez ACR i EULAR algorytmu rozpoznawania TRU punktem wyjściowym jest spełnienie chociaż raz kryterium wejściowego, czyli miana przeciwciał przeciwjądrowych $> 1:80$ w teście na ludzkich komórkach nabłonkowych lub dodatni wynik równoważnego testu. Po jego spełnieniu określa się czy pacjent spełnia kryteria dodatkowe, które zgrupowane są w 7 domenach klinicznych (ogólnoustrojowej, hematologicznej, neuropsychiatrycznej, skórno-śluzówkowej, zapalenia błon surowiczych, mięśniowo-szkieletowej i nerkowej) oraz 3 domenach immunologicznych (dotyczących przeciwciał antyfosfolipidowych, białek dopełniacza i przeciwciał swoistych dla TRU) (Aringer 2019). Przed wprowadzeniem w 2019 r. wspólnych kryteriów opracowanych przez ACR i EULAR przez wiele lat, od 1997 r. stosowano kryteria opracowane przez ACR, zgodnie z którymi do postawienia pewnego rozpoznania konieczne było spełnienie ≥ 4 kryteriów spośród 11 domen (Smith 1999, Hochberg 1997).

Dokładna ocena aktywności choroby ma kluczowe znaczenie dla oszacowania rokowania pacjentów i ryzyka zaostrzeń, uszkodzenia narządów i śmiertelności, a także zapewnienia odpowiedniego leczenia. W przypadku TRU stworzenie wskaźnika aktywności choroby jest trudne, ze względu na dużą liczbę narządów, które mogą być objęte procesem chorobowym, oraz różnorodność zmian, jakie mogą w nich wystąpić. Opracowano kilka zatwierdzonych instrumentów do oceny aktywności choroby. Aktualnie nie istnieje wskaźnik będący złotym standardem do pomiaru aktywności choroby u pacjentów dotkniętych TRU. Aktualnie zalecanymi i powszechnie stosowanymi są: wskaźnik SLEDAI-2K (*the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K*) i wskaźnik BILAG (*the British Isles Lupus Assessment Group*) 2004 (Ohmura 2021, Gordon 2018, Mikdashi 2015, Ceccarelli 2015, Sokalska-Jurkiewicz 2008). Wskaźnik SLEDAI-2K ocenia aktywność choroby na podstawie obecności lub braku 24 objawów/elementów,

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

natomiast wskaźnik BILAG-2004 jest bardziej skomplikowany i ocenia aktywność choroby w 97 elementach w oparciu o to, jak lekarz leczyłby dany objaw (zasada zamiaru leczenia). Zarówno wyniki SLEDAI-2K, jak i BILAG-2004 korelują z uszkodzeniem narządów i ryzykiem zgonu - wyższe wyniki są istotnie związane ze zwiększonym ryzykiem uszkodzenia narządów i ryzykiem zgonu. Wskaźnik SLEDAI wyraża ogólną aktywność choroby, natomiast wskaźnik BILAG może być stosowany zarówno w ogólnej ocenie aktywności TRU, jak i w ocenie aktywności choroby w poszczególnych narządach (*Ohmura 2021, Ceccarelli 2015*).

Poziom aktywności choroby jest również używany do określenia ciężkości TRU z określonymi kryteriami (zdefiniowanymi przez wyniki SLEDAI-2K lub BILAG) stosowanymi do zdefiniowania łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej choroby. Przyjmuje się, że pacjenci z umiarkowanym TRU to osoby uzyskujące wynik SLEDAI-2K ≥ 6 lub wynik ≥ 2 BILAG B z ciężkim wynikiem SLEDAI-2K > 12 lub wynikiem ≥ 1 BILAG A. Dodatkowo istnieje możliwość wyróżnienia „klinicznego SLEDAI-2K”, czyli wyniku oceny SLEDAI-2K bez uwzględniania punktów związanych z jakimikolwiek wynikami badania moczu lub badań laboratoryjnych (w tym pomiarami immunologicznymi) tj. obejmujący punkty z następujących elementów klinicznych: zapalenie stawów, zapalenie mięśni, wysypka, łysienie, owrzodzenie błony śluzowej, zapalenie opłucnej, zapalenie osierdzia lub zapalenie naczyń i nieobejmujący punktów przypisanych gorączce (jak ból głowy i organiczny zespół mózgowy). Przyjmuje się, że pacjenci z nasileniem co najmniej umiarkowanym TRU to osoby uzyskujące wynik klinicznego SLEDAI-2K ≥ 4 (*Morand 2020*). Wyniki SLEDAI-2K i BILAG można również wykorzystać do określenia nasilenia zaostrzeń choroby (*Gordon 2018*).

Toczeń rumieniowaty układowy jest jednostką chorobową, którą cechuje wybitna heterogenność obrazu klinicznego. Z uwagi na różnorodność fenotypów klinicznych (schorzenie to może być zdefiniowane dziesiątkami różnorodnych konstelacji współwystępowania poszczególnych kryteriów klinicznych) i zróżnicowane podłoże genetyczne choroby jednostka ta pozostaje niezwykle trudna do leczenia. Standardy opieki nad chorymi na TRU, które w największym stopniu zależne są od nasilenia objawów choroby, nie zmieniły się w bardzo radykalny sposób na przestrzeni ostatnich 60 lat. U pacjentów z chorobą o cięższym przebiegu niezbędne jest zastosowanie GKS, które w wybranych przypadkach kojarzone są z konwencjonalnymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak mykofenolan mofetylu, azatiopryna, cyklofosfamid. Pomimo, iż aktualnie wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że leczenie TRU powinno prowadzić do uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby oraz zapobieganie zaostrzeniom z użyciem najniższych skutecznych dawek GKS (*Fanourakis 2019*) wciąż u około 70% chorych pomimo osiągnięcia wstępnej remisji lub małej aktywności choroby dochodzi do jej zaostrzenia. W tej grupie pacjentów, do zapewnienia adekwatnej kontroli choroby konieczne jest więc ponowne eskalowanie dawki GKS. Należy przy tym

pamiętać, że skuteczność terapii TRU przy użyciu GKS jest często uzyskiwana kosztem poważnych działań niepożądanych glikokortykosteroidoterapii, powikłań infekcyjnych mało wybiórczej immunosupresji i indukowanej lekami toksyczności narządowej. Pacjenci, choć dożywają późniejszych stadiów choroby częściej manifestują groźne powikłania, niezwiązane bezpośrednio z mechanizmami immunologicznymi typowymi dla TRU, ale ze stosowanym leczeniem. W znaczący sposób obniża to jakość życia chorych i nierzadko staje się problemem nie mniej ważnym niż bezpośrednie następstwa choroby. TRU nadal cechuje zatem wysoki wskaźnik chorobowości. Dodatkowo pociąga to za sobą zwiększone wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej. Wydaje się, że nadzieją na poprawę sytuacji chorych może być opracowanie preparatów o działaniu bardziej selektywnym, ukierunkowanym ściśle na nieprawidłowości immunologiczne charakterystyczne dla TRU. Kluczową rolę w patogenezie TRU odgrywa szlak sygnałowy dla interferonów (IFN). Sugeruje patogenetyczną rolę rodziny IFN typu I w niemal wszystkich narządach zajmowanych w przebiegu TRU, a u chorych stwierdza się podwyższenie stężenia IFN α w surowicy, które koreluje zarówno z aktywnością, jak i ciężkością przebiegu choroby.

Odpowiedzią na tą wysoce niezaspokojoną potrzebę kliniczną jest umożliwienie polskim pacjentom dostępu do terapii produktem leczniczym Saphnelo™. Anifrolumab jest przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1 κ) specyficznym podjednostki 1 receptora dla interferonów typu 1 (IFNAR1). Ponadto anifrolumab blokuje działanie także kilku innych IFN typu I (IFN- α , IFN- β i IFN- ω) zaangażowanych w patogenezę TRU (*Kaplon 2022*).

Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi produkt leczniczy Saphnelo™ jest wskazany do stosowania jako leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia (*ChPL Saphnelo 2022*). Zgodnie ze złożonym wnioskiem populację docelową dla leku Saphnelo™ stanowią będą dorośli (w wieku ≥ 18 lat) pacjenci spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego: 1) z rozpoznaniem TRU na podstawie obowiązujących kryteriów klasyfikacyjnych EULAR/ACR oraz 2) z aktywną chorobą zdefiniowaną jako: [REDACTED]

[REDACTED] lub [REDACTED]

[REDACTED] oraz [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

W celu oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa anifrolumabu we wnioskowanym wskazaniu, przeprowadzono przegląd badań systematycznych i w jego wyniku odnaleziono 4 wieloośrodkowe, międzynarodowe badania kliniczne z randomizacją (RCT), porównujące uzyskane wyniki względem placebo (PBO): *MUSE*, *TULIP-1*, *TULIP-2* i *TULIP-LN1*. W badaniach *MUSE*, *TULIP-1* i *TULIP-2* oceniano dość podobną populację chorych z aktywnym, umiarkowanym do ciężkiego TRU, natomiast w badaniu *TULIP-LN1* skupiono się na populacji chorych z aktywnym, proliferacyjnym toczniowym zapaleniem nerek (LN) klasy III/IV. Należy jednak zwrócić uwagę, że aktywność choroby analizowanej populacji była podobnej wielkości, na co wskazują podobne średnie początkowe wyniki wskaźnika SLEDAI-2K.

W badaniach chorzy, oprócz anifrolumabu w grupie ocenianej interwencji i placebo w ramieniu kontrolnym (umożliwiające utrzymanie zaślepienia), otrzymywali standardową terapię. Pacjenci włączeni do badań *MUSE*, *TULIP-1* i *TULIP-2* musieli być leczeni w stabilnych dawkach co najmniej jedynym z leków (SoC): doustne glikokortykosteroidy (prednizon lub równoważnik), leki antymalaryczne, azatiopryna, mykofenolan mofetylu/kwas mykofenolowy, metotreksat lub mizorybina (*TULIP-1* i *TULIP-2*). W badaniu *TULIP-LN1* dotyczącym pacjentów z aktywnym toczniem nerkowym wymagano leczenia w stabilnych dawkach (SoC) doustnymi kortykosteroidami oraz mykofenolanem mofetylu. Anifrolumab podawany był dożylnie (IV) w dawce 300 mg co 4 tygodnie (q4w) - takie dawkowanie jest zgodne z zalecanym do stosowania w leczeniu TRU.

Badania charakteryzowały się bardzo dobrą jakością, otrzymując 5/5 punktów w skali Jadad. Ryzyko występowania błędów systematycznych we wszystkich badaniach według narzędzia ROB2 oceniono jako niskie. Włączone badania dotyczyły łącznej populacji 1026 ocenianych pacjentów poddanych randomizacji do grup ANI i PBO (prawie wszyscy otrzymali zaplanowane leczenie).

Wszyscy pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat, a występująca u nich choroba miała nasilenie od umiarkowanego do ciężkiego, z wynikiem ≥ 6 punktów w skali SLEDAI-2K, odpowiadającym zajęciem narządów na podstawie oceny wskaźnika BILAG-2004 oraz wynikiem ≥ 1 w skali globalnej oceny lekarza (PGA), pomimo stosowania wyjściowo standardowej terapii przeciwko TRU. Pacjenci kontynuowali stosowaną wyjściowo terapię przeciwko TRU w stałych dawkach, z wyjątkiem doustnych GKS (prednizon lub jego odpowiednik), w przypadku których zalecano stopniowe zmniejszanie dawki do $\leq 7,5$ mg/dobę (*TULIP 1* i *2* oraz *TULIP-LN1*). Stosowanie innych leków biologicznych i cyklofosfamidu było niedozwolone, a pacjenci

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

przyjmujący inne leki biologiczne musieli przed włączeniem do badania ukończyć okres wypłukiwania (ang. *washout*) leku z organizmu, trwający co najmniej 5 okresów półtrwania.

Wyniki analizowanych badań wskazywały w większości ocenianych punktów końcowych na istotną korzyść kliniczną wynikającą z zastosowania anifrolumabu. W szczególności, obserwowano istotną w stosunku do grupy placebo poprawę w ocenie złożonego punktu końcowego - odpowiedzi na leczenie według kryteriów BICLA, i odpowiedź ta utrzymywała się w dalszym okresie obserwacji. Nie stwierdzono co prawda istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie uzyskania odpowiedzi według kryteriów SRI4 (w metaanalizie efektów zmiennych), ale już bardziej restrykcyjne definicje takiej odpowiedzi (SRI7, SRI8) skutkowały istotnym zwiększeniem odsetka pacjentów z odpowiedzią po stronie anifrolumabu. Odsetek pacjentów, którzy mogli zmniejszyć dawkę stosowanych doustnych kortykosteroidów (OCS), był istotnie wyższy w grupie anifrolumabu w porównaniu z grupą placebo. Przeprowadzone metaanalizy danych wskazywały również na zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń po zastosowaniu anifrolumabu. Odnotowano również istotne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania poprawy wskaźnika CLASI (oceniającego skórne manifestacje TRU) o przynajmniej 50%, oraz istotne zmniejszenie liczby opuchniętych lub tkliwych stawów po zastosowaniu anifrolumabu, a także poprawę ogólnego stanu zdrowia pacjenta w ocenie lekarza, czy istotną poprawę objawu zmęczenia oraz trend wskazujący na poprawę funkcjonowania psychicznego oraz fizycznego pacjenta.

Profil bezpieczeństwa był akceptowalny, typowy dla tej klasy leków. Zgodnie z oczekiwaniami odnotowano istotne zwiększenie częstości zakażeń oportunistycznych, w tym zakażeń płuściami, ale zarówno te zdarzenia niepożądane, jak i pozostałe miały głównie charakter łagodny lub umiarkowany. Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych, zgonów czy przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupach otrzymujących anifrolumab oraz placebo.

Populacja włączona do opisywanych badań RCT w dużej mierze odzwierciedla populację, która będzie włączana do programu lekowego, więc skuteczność odnotowana w badaniach prawdopodobnie będzie się przekładać na rzeczywistą skuteczność terapii anifrolumabem w ramach programu lekowego. W analizowanych badaniach kryteria selekcji dotyczące rozpoznania TRU i oceny jego aktywności są w pełni zgodne z kryteriami zawartymi w proponowanym programie lekowym. Zarówno do programu lekowego jak i do badań RCT kwalifikowano chorych z aktywną chorobą pomimo stosowania standardowej terapii TRU.

Jednak różnicą względem programu lekowego, jest bardziej szczegółowe określenie leczenia standardowego, który zakłada w stosowanie GKS (w określonej dawce) oraz przynajmniej 2 spośród

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

rekomendowanych dla danej postaci klinicznej TRU leków. W badaniach *TULIP 1* i *2* co najmniej dwie klasy leków jako obecne leczenie standardowe stosowało 49% chorych, a OCS wraz z lekami przeciwmalarycznymi i immunosupresyjnymi 26%; natomiast u 57,3% w przebiegu leczenia zastosowała przynajmniej jeden lek z każdej z 3 grup (spośród GKS, leków przeciwmalarycznych i immunosupresyjnych). W badaniu *TULIP-LN1* dotyczącym pacjentów z aktywnym toczniem nerkowym wymagano leczenia w stabilnych dawkach doustnymi kortykosteroidami oraz mykofenolanem mofetylu. Należy podkreślić, że skuteczność kliniczna anifrolumabu (odpowiedź BICLA w *TULIP-1* i *TULIP-2*) była zmanierowana wyższa w każdej podgrupie wyróżnionej ze względu na obecne leczenie towarzyszące (1, 2 lub 3 leki), a wyniki w podgrupie najbardziej intensywnie leczonej (OCS + leki przeciwmalaryczne + leki immunosupresyjne) było wyższe niż w populacji ogólnej. Ponadto w programie lekowym wymagano stosowania GKS w przeliczeniu na prednizon w dawce >7,5 mg/dobę. W badaniach *TULIP-1* i *TULIP-2* taki punkt znalazł się również w kryteriach włączenia, natomiast w dwóch pozostałych badaniach minimalna dawka GKS nie stanowiła kryterium włączenia, ale trzeba zauważyć, że we wszystkich badaniach średnia początkowa dawka GKS wynosiła ponad 10 mg/dobę prednizonu lub odpowiednika. Wobec czego można stwierdzić, że wspomniane wyżej różnice nie są znaczące, a populacja włączona do badań RCT dobrze odpowiada populacji, która będzie leczona dożylnym anifrolumabem w ramach programu lekowego.

11 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- Wytyczne EULAR wskazują jako cele leczenia TRU (i) poprawę w długookresowych efektach klinicznych, w tym w przeżyciu, (ii) uzyskanie remisji całkowitej (brak aktywności klinicznej bez zastosowania OCS i immunosupresantów) lub jeżeli to niemożliwe, uzyskanie niskiej aktywności choroby we wszystkich narządach, utrzymane przy jak najniższej dawce OCS, (iii) zapobieganie narastaniu uszkodzeń i minimalizowanie działań niepożądanych leków, (iv) poprawę jakości życia oraz (v) zapobieganie zaostrzeniom choroby (*Fanouriakis 2019*). Z uwagi na specyfikę ocenianego schorzenia i jego wieloletni przebieg oraz dostępność leczenia standardowego, które otrzymywali pacjenci, w uwzględnionych badaniach nie zaplanowano oceny przeżycia całkowitego, natomiast uwzględniono inne punkty końcowe związane ze złożoną etiologią choroby i jej różnorodnością, odpowiadające wytycznym EULAR, w tym możliwość redukcji dawki OCS, które to postępowanie było zaplanowane w protokołach badań *TULIP 1* i *2*. Złożone punkty końcowe oceniane w uwzględnionych badaniach (odpowiedź SRI, odpowiedź BICLA) są często raportowane w literaturze i zostały uznane za wystarczające w ocenie rejestracyjnej wykonanej przez Europejską Agencję Leków (*EPAR 2022*).

Ograniczenia odnalezionych badań

- Do programu lekowego będą włączani pacjenci z aktywnym TRU pomimo stosowania standardowego leczenia w postaci GKS w dawce $\geq 7,5$ mg/dobę prednizonu lub odpowiednika oraz przynajmniej 2 leków spośród rekomendowanych dla danej postaci klinicznej TRU. Pacjenci włączeni do badań *MUSE*, *TULIP-1* i *TULIP-2* musieli być leczeni w stabilnych dawkach co najmniej jednym z leków: doustne glikokortykosteroidy (prednizon lub odpowiednik), leki antymalaryczne, azatiopryna, mykofenolan mofetylu/kwas mykofenolowy, metotreksat lub mizorybina (*TULIP-1* i *TULIP-2*). W badaniach *TULIP 1* i *2* co najmniej dwie klasy leków jako obecne leczenie standardowe stosowało 49% chorych, a OCS wraz z lekami przeciwmalarycznymi i immunosupresyjnymi 26%; natomiast u 57,3% w przebiegu leczenia zastosowała przynajmniej jeden lek z każdej z 3 grup (spośród GKS, leków przeciwmalarycznych i immunosupresyjnych). W badaniu *TULIP-LN1* dotyczącym pacjentów z aktywnym toczniem nerkowym wymagano leczenia w stabilnych dawkach doustnymi kortykosteroidami oraz mykofenolanem mofetylu. Należy podkreślić, że

skuteczność kliniczna anifrolumabu (odpowiedź BICLA w *TULIP-1* i *TULIP-2*) była zmanierowana wyższa w każdej podgrupie wyróżnionej ze względu na obecne leczenie towarzyszące (1, 2 lub 3 leki), a wyniki w podgrupie najbardziej intensywnie leczonej (OCS + leki przeciwmalaryczne + leki immunosupresyjne) było wyższe niż w populacji ogólnej. Odnośnie dawki doustnych GKS w badaniach *TULIP-1* i *TULIP-2* w momencie włączenia wymagano ich stosowania w dawce $\geq 7,5$ mg/dobę prednizonu lub odpowiednika (zgodnie z kryteriami PL), natomiast w dwóch pozostałych badaniach minimalna dawka GKS nie stanowiła kryterium włączenia. Należy jednak zaznaczyć, że we wszystkich badaniach średnia początkowa dawka GKS wynosiła ponad 10 mg/dobę (10,62-12,8 mg/dobę, a w *TULIP-LN1* 21,9 mg/dobę).

- Z badań RCT *MUSE*, *TULIP-1* i *TULIP-2* wykluczano pacjentów ze specyficznymi postaciami tocznia - z ciężkim aktywnym toczniem rumieniowatym z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego lub ciężkim aktywnym toczniowym zapaleniem nerek. Należy jednak zauważyć, że w raporcie uwzględniono badanie *TULIP-LN1*, w którym całą ocenianą populację stanowili wyłącznie pacjenci z aktywnym toczniowym zapaleniem nerek.
- Z uwagi na specyficzną populację badania *TULIP-LN1* (populacji z aktywnym toczniowym zapaleniem nerek), próba ta oceniała głównie punkty końcowe związane z oceną czynności nerek (odpowiedź nerkowa, białkomocz), które nie były oceniane w pozostałych badaniach, natomiast niektóre punkty końcowe (np. utrzymane zmniejszenie dawki OCS) zostały inaczej zdefiniowane niż w pozostałych badaniach (ze względu na specyfikę leczenia tego powikłania narządowego), co uniemożliwiało wspólną ocenę razem z pozostałymi próbami - niemniej jednak, w części punktów końcowych (zmiany skali SLEDAI-2K, ogólna ocena stanu zdrowia, bezpieczeństwo) udało się wprowadzić do metaanaliz wyniki tego badania.
- W trakcie prowadzenia badania *TULIP-2* zmieniono założenia odnośnie głównego punktu końcowego (którym początkowo była ocena SRI4), gdy okazało się, że w badaniu *TULIP-1* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie oceny SRI4 - główny punkt końcowy został zmieniony na odpowiedź BICLA. Stanowi to pewne ograniczenie tego badania, niemniej w publikacjach z badania zaznaczono, że decyzja została podjęta, gdy wyniki badania *TULIP-2* pozostawały zaślepione i w żaden sposób nie mogły wpłynąć na tę decyzję; dodatkowo argumentowano, że oparta na wskaźniku BILAG-2004 odpowiedź BICLA lepiej odzwierciedla aktywność choroby (odpowiedź BICLA wymaga co najmniej częściowej poprawy, ale we wszystkich narządach z ciężką lub umiarkowaną aktywnością choroby - jest to zatem zgodne z zaleceniami EULAR odnośnie celów leczenia i osiągnięcia co najmniej częściowej remisji we wszystkich narządach - *Fanouriakis 2019*) niż skala SLEDAI-2K wykorzystywana w ocenie odpowiedzi SRI, która wymaga

pełnego ustąpienia objawów w określonym obszarze, by zarejestrować zmianę, nie uwzględnia częściowej poprawy, poprawa natomiast nie jest konieczna we wszystkich narządach z ciężką lub umiarkowaną aktywnością choroby. Szczegółowe uzasadnienie zmiany definicji głównego punktu końcowego oraz środki podjęte przez badaczy mające na celu zachować integralność danych analizowanych w ramach badania *TULIP-2* po zmianie głównego punktu końcowego w opinii EMA były wystarczające, by uznać zasadność tej zmiany, niemniej w ostatecznej ocenie skuteczności anifrolumabu wzięto pod uwagę również wyniki dodatkowych punktów końcowych oraz przeprowadzono dodatkowe analizy, mające na celu określenie zależności pomiędzy odpowiedzią SRI oraz BICLA (*EPAR 2022*). Ponadto w dodatkowej, opublikowanej analizie wykazano wysoką zgodność wyników oceny odpowiedzi wg BICLA i SRI4 – zgodnie wyniki odnotowano w przypadku 85,4%; 83,7% i 78,0% pacjentów, odpowiednio w badaniach *TULIP-1*, *TULIP-2* i *MUSE*. Jako główną przyczynę rozbieżności wyników oceny odpowiedzi wg BICLA i SRI4 w badaniu *TULIP-1* zidentyfikowano wrażliwość kryteriów SRI4 (w przeciwieństwie kryteriów BICLA) na poprawę w pojedynczej domenie narządowej, w sytuacji wyjściowego niezbalansowania porównywanych grup pod względem liczby zajętych stawów oraz proporcji chorych leczonych w Europie Wschodniej, przy międzyregionalnym zróżnicowaniu praktyki klinicznej w zakresie redukcji dawek glikokortykosteroidów – splot wymienionych czynników sprzyjał zawyżeniu wskaźnika odpowiedzi wg SRI4 w grupie placebo tego badania (*Bruce 2020*).

12 Wnioski końcowe

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) to choroba o podłożu autoimmunologicznym, heterogennym i złożonym obrazie klinicznym, która prowadzi do wielu powikłaniach narządowych. Tylko niewielki odsetek pacjentów uzyskuje trwałą remisję. Choroba zwykle przebiega z zaostrzeniami, niektóre z nich stanowią zagrożenia dla życia. Metody leczenia tocznia są ograniczone, w umiarkowanej lub ciężkiej postaci terapia opiera się głównie na stosowaniu glikokortykosteroidów oraz leków immunosupresyjnych. Leczenie to obciążone jest licznymi działaniami niepożądanymi mało wybiórczej immunosupresji i indukowanej lekami toksyczności narządowej. Nadzieją na poprawę sytuacji chorych może być opracowanie preparatów o działaniu bardziej selektywnym, ukierunkowanym ściśle na nieprawidłowości immunologiczne charakterystyczne dla TRU, w tym szlak sygnałowy dla interferonów.

Produkt leczniczy Saphnelo™ (anifrolumab), który jest pierwszym przeciwciałem monoklonalnym przeciwko receptorowi dla interferonów typu I pierwszym nowym lekiem od ponad 10 lat w terapii TRU. Anifrolumab uzyskał rejestrację na terenie Unii Europejskiej jako leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia.

Skuteczność kliniczną anifrolumabu w leczeniu pacjentów z aktywnym TRU, pomimo stosowania standardowego leczenia, udowodniono w czterech dobrej jakości badaniach z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo. W badaniach tych umożliwiano lub wymagano próby trwałego zmniejszenia dawki doustnych glikokortykosteroidów. Anifrolumab istotnie zwiększał prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie we wszystkich narządach, w tym także u chorych stosujących trzy klasy leków standardowych, zmniejszał częstość zaostrzeń, zwiększał prawdopodobieństwo trwałego zmniejszenia dawki doustnych glikokortykosteroidów, wystąpienia niskiej aktywności choroby, a także rozległość i ciężkość zmian skórnych, liczbę stawów tkliwych lub opuchniętych, poprawiał ogólną ocenę stanu zdrowia oraz jakość życia w skali FACIT-F.

Profil bezpieczeństwa jest akceptowalny, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi są zakażenia górnych dróg oddechowych (nosa i gardła) oraz zapalenie oskrzeli. Stosowanie anifrolumabu wiąże się również ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia półpaśca, które jest najczęstszym ciężkim (*serious*) zdarzeniem niepożądanym, jednak nie przekracza częstości 0,5%.

Refundacja anifrolumabu odpowiada na niezaspokojone potrzeby medyczne polskich pacjentów, zwłaszcza tych z aktywną chorobą pomimo stosowania wysokich dawek steroidów doustnych i leczenia

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

standardowego, pozwalając na uzyskanie celów terapeutycznych wg EULAR, w tym zmniejszenia aktywności choroby przy redukcji dawek doustnych GKS.

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

13 Załączniki

13.1 Szczegóły oceny RoB2 badań RCT

Tabela 72. Szczegóły oceny RoB2 badań RCT.

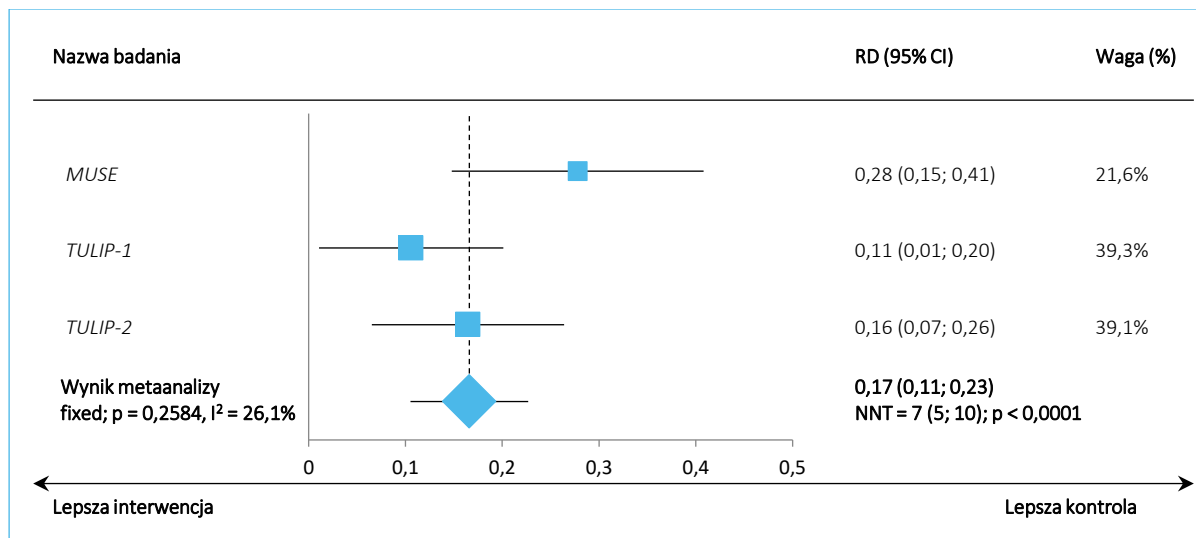
Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	MUSE, TULIP-1, TULIP-2, TULIP-LN1	
Oceniane porównanie	Anifrolumab vs Placebo	
Oceniany punkt końcowy	Punkty końcowe dotyczące oceny klinicznej i skuteczności leku oraz punkty końcowe dotyczące oceny bezpieczeństwa i tolerancji leku	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	mITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa, za pomocą IXRS, sponsor badania był odpowiedzialny za wygenerowanie schematu randomizacji (przy użyciu systemu Grand); z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: punktacja SLEDAI-2K (<10 vs ≥10 punktów), początkowa dawka GKS (<10 vs ≥10 mg/dziennie), status typu I IFNGS (wysoki vs niski)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Podczas randomizacji system IXRS przypisywał kwalifikującym się uczestnikom unikalny kod randomizacyjny i zaślepiony numer(y) zestawu produktów do badania.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepione; pacjenci nie byli świadomi podawanej interwencji.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepione; Anifrolumab i placebo (ze względu na różny wygląd) umieszczone w nieprzezroczystych, identycznych opakowaniach, umożliwiających utrzymanie zaślepienia; na końcowym etapie przygotowania worka infuzyjnego niemożliwe było utrzymanie zaślepienia podawanych interwencji, w związku z czym przygotowywanie interwencji było przeprowadzane przez przeszkolonego, niezaślepionego członka zespołu, który nie był zaangażowany w postępowanie z pacjentami objętymi

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		badaniem; pacjenci, badacze i osoby sprawujące opiekę medyczną, ocenę kliniczną i monitorowanie pacjentów nie byli świadomi otrzymywanego leczenia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	–	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	–	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	–	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza skuteczności w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku [mITT]
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	–	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analizy skuteczności i bezpieczeństwa zawierały $\geq 99\%$ włączonej w wyniku randomizacji populacji
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	–	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	–	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	–	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Oceniane punkty końcowe miały jasno zdefiniowane w protokole definicje, z dokładnie określonymi kryteriami oceny
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	–	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	–	brak

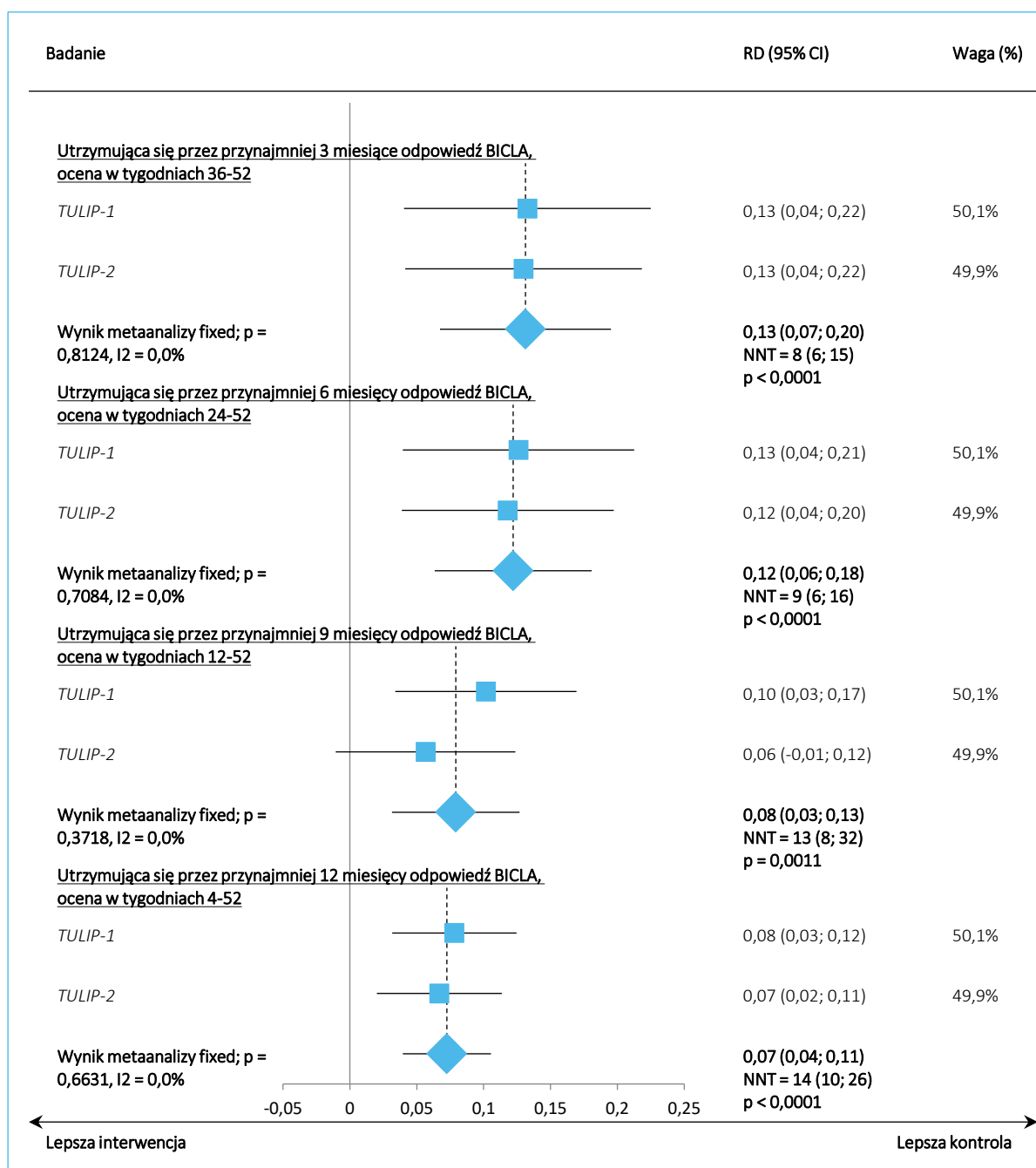
Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dane analizowano zgodnie z opublikowanym wcześniej protokołem badania i planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Wyniki oceny poszczególnych punktów końcowych przedstawiono zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Wyniki oceny poszczególnych punktów końcowych przedstawiono zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej
Ogółem		
Niskie		

13.2 Wykresy metaanaliz dla parametrów względnych EBM

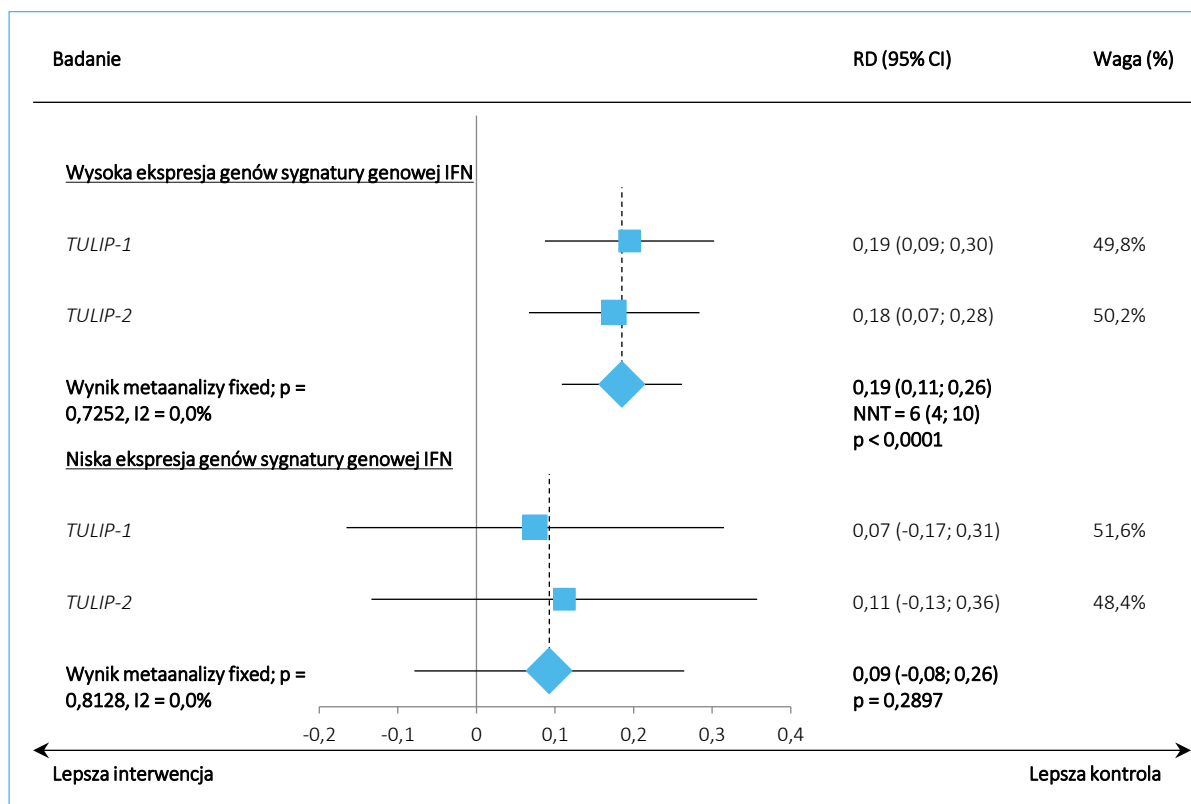
Wykres 29. Metaanaliza różnicy prawdopodobieństwa (RD) odpowiedzi według kryteriów BICLA po 52 tyg., badania *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*.



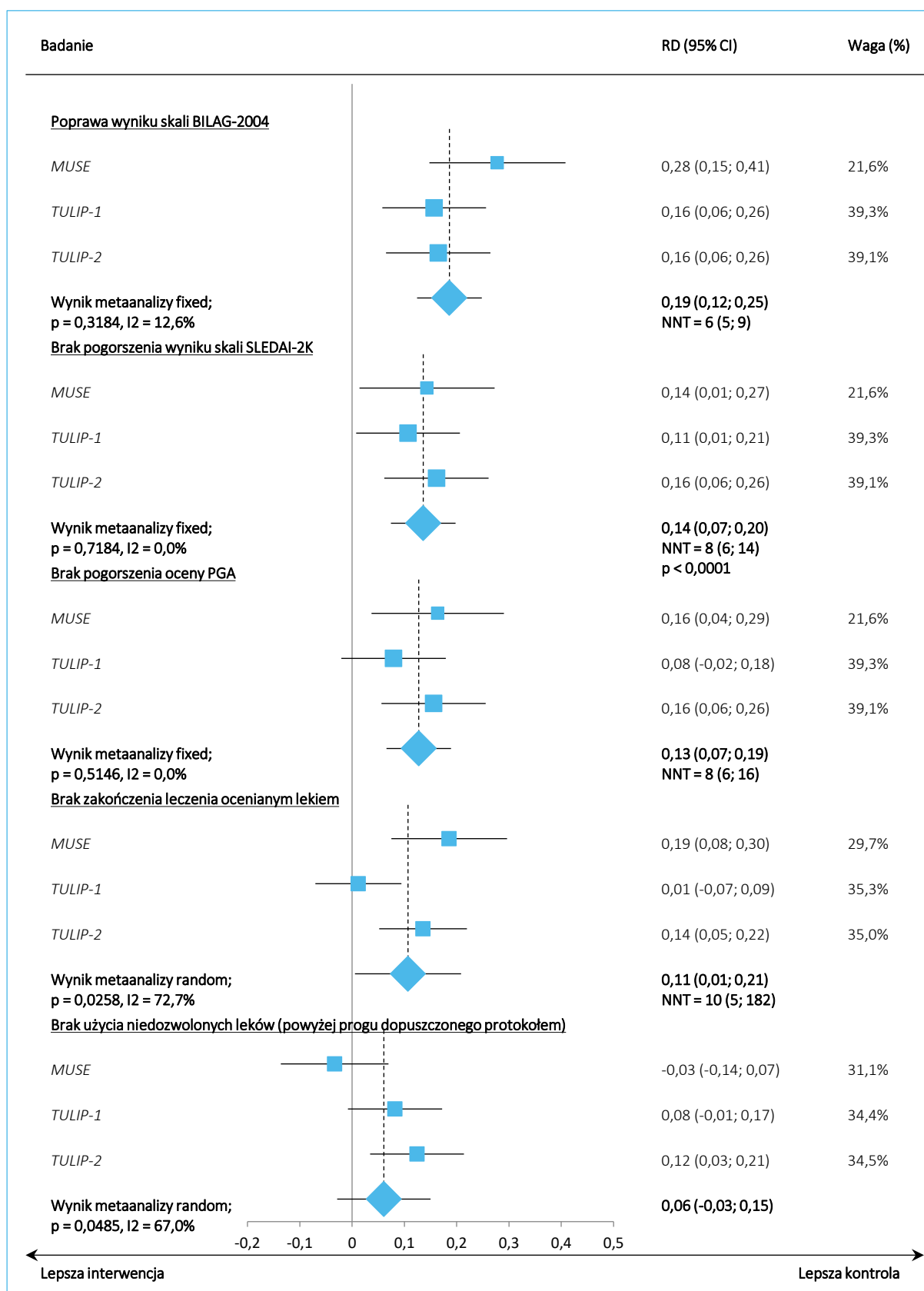
Wykres 30. Metaanaliza różnicy prawdopodobieństwa (RD) utrzymującej się odpowiedzi według kryteriów BICLA, badania MUSE, TULIP-1 oraz TULIP-2.



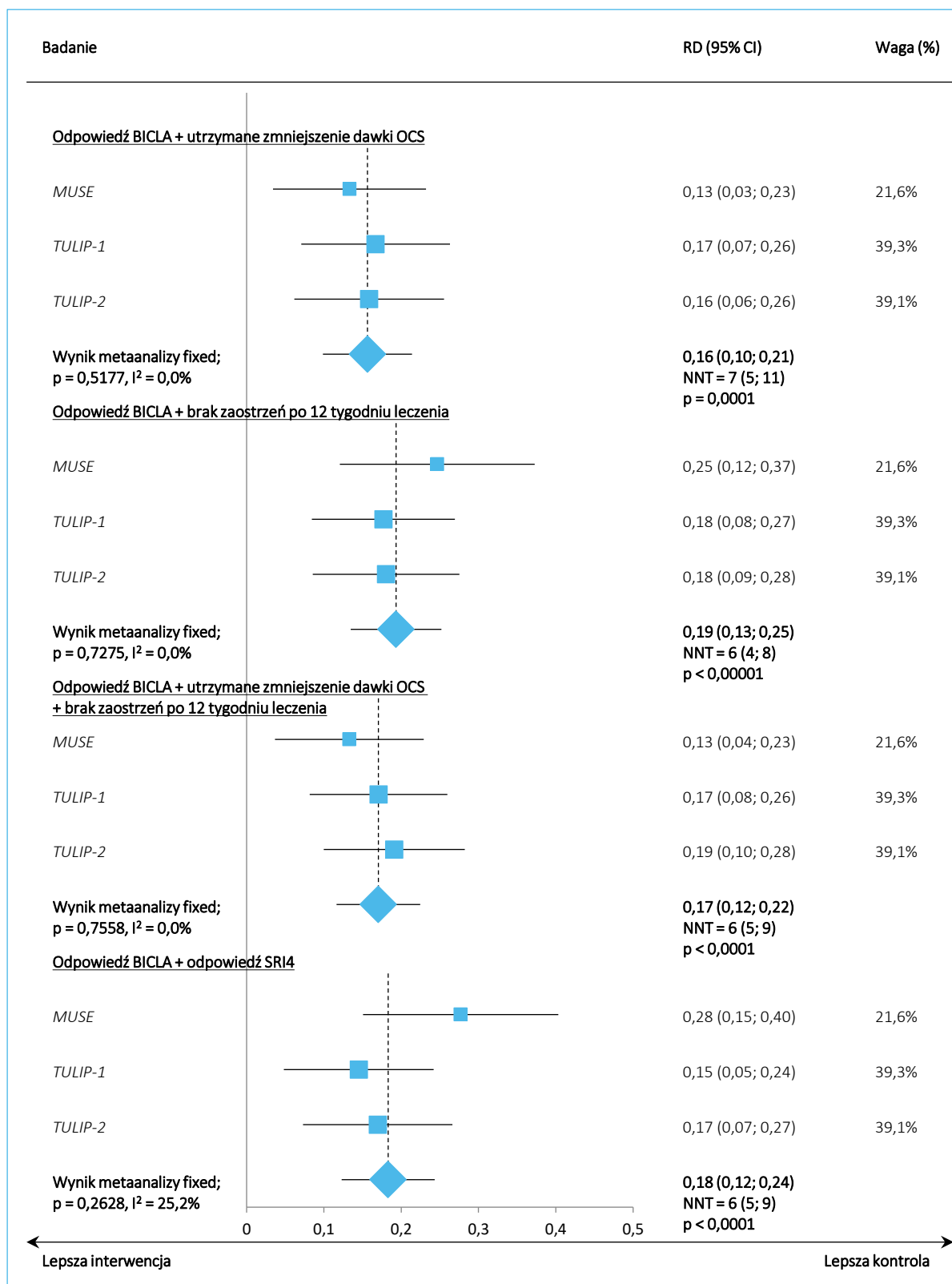
Wykres 31. Metaanaliza różnicy prawdopodobieństwa (RD) odpowiedzi według BICLA po 52 tyg.; podgrupy chorych wyróżnione względem sygnatury genowej INF (IFNGS); badania *TULIP-1* oraz *TULIP-2*.



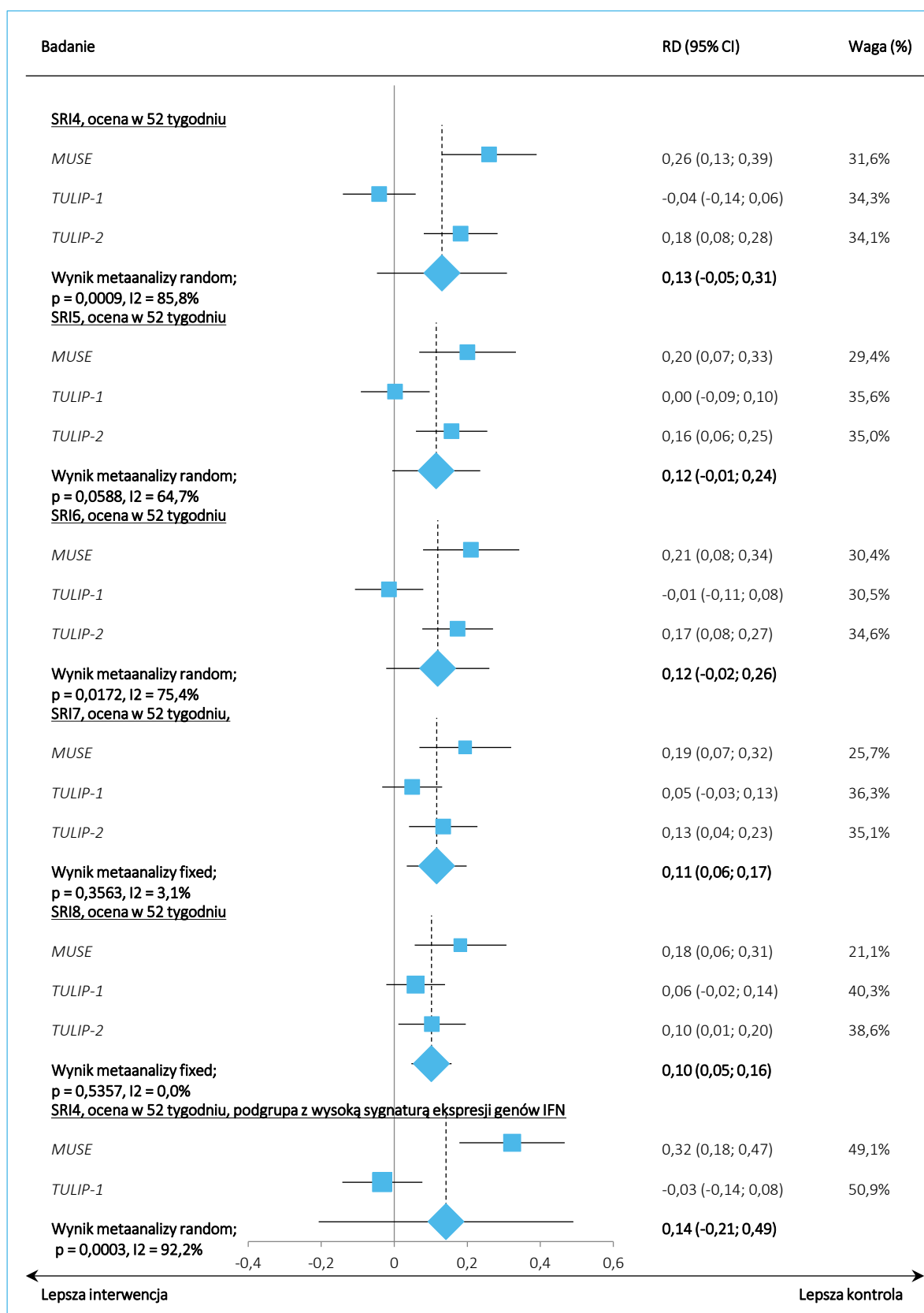
Wykres 32. Metaanaliza różnicy prawdopodobieństwa (RD) wystąpienia poszczególnych składowych odpowiedzi BICLA, badania TULIP-1 oraz TULIP-2, dane z EPAR 2022.



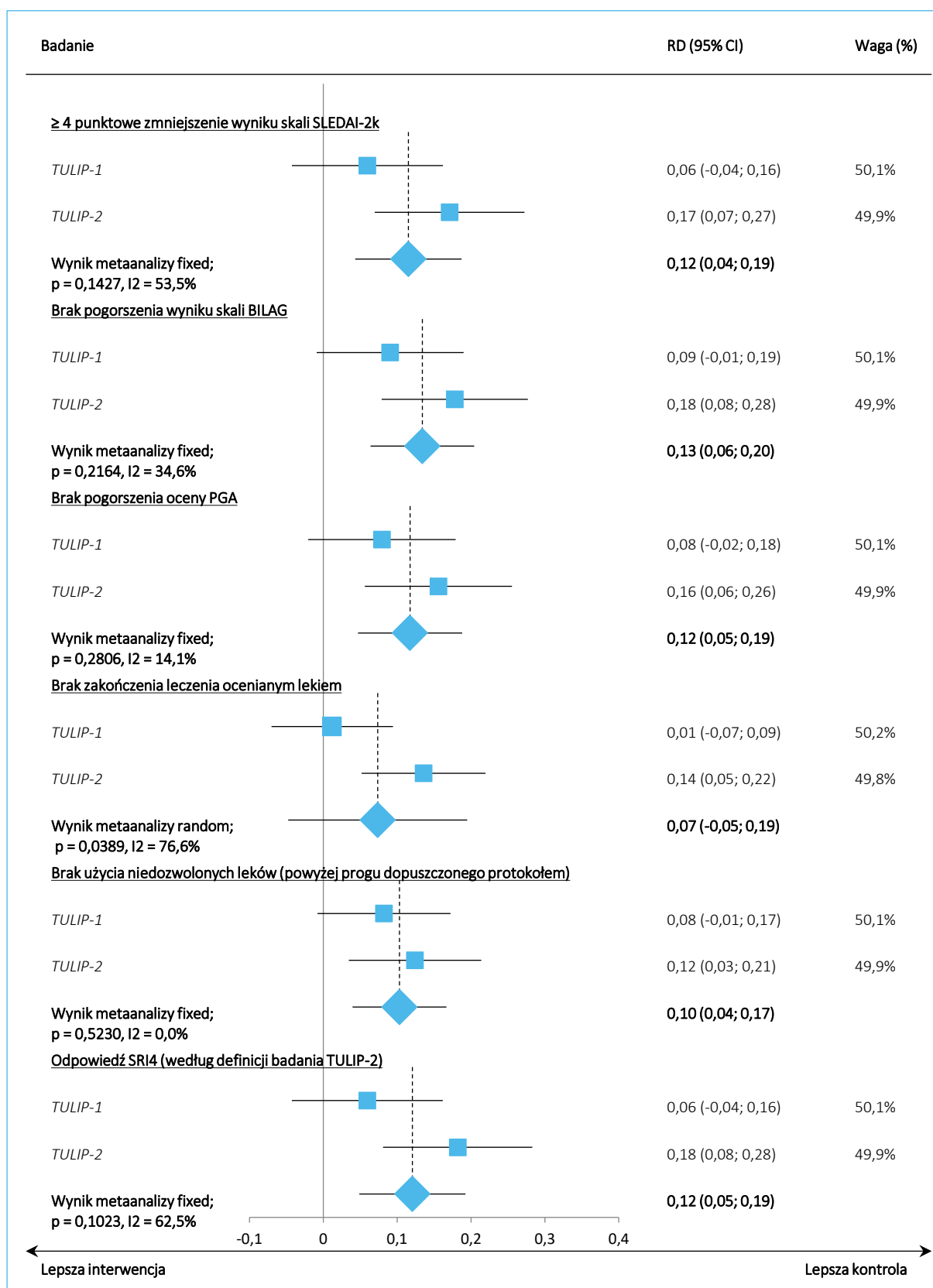
Wykres 33. Metaanaliza różnicy prawdopodobieństwa (RD) wystąpienia odpowiedzi BICLA oraz dodatkowych punktów końcowych; badania TULIP-1 oraz TULIP-2; dane z EPAR 2022.



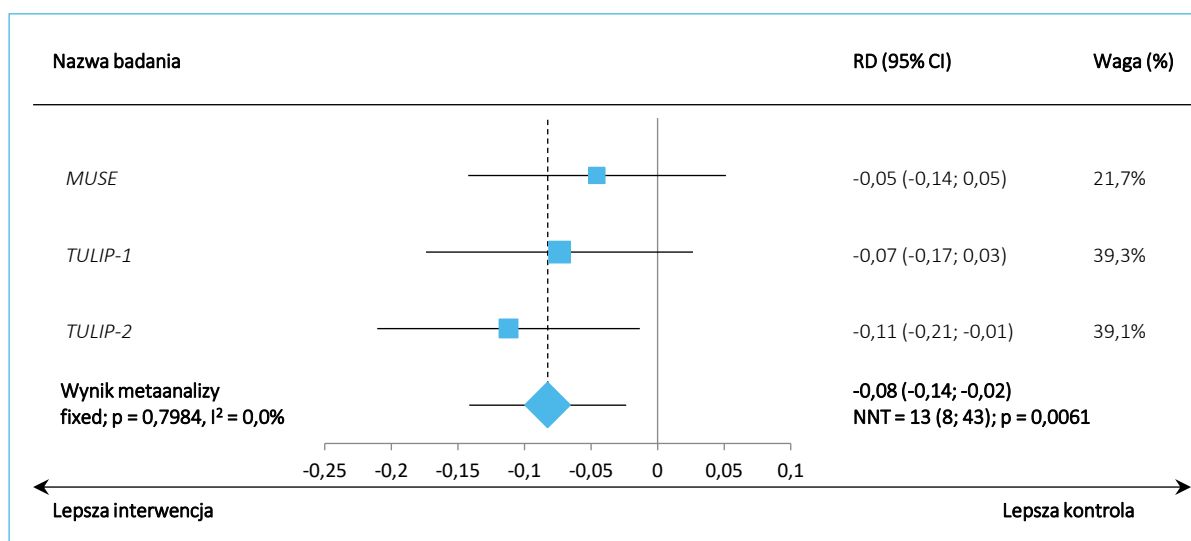
Wykres 34. Metaanaliza różnicy prawdopodobieństwa (RD) wystąpienia odpowiedzi według SRI po 52 tyg., badania MUSE, TULIP-1 oraz TULIP-2.



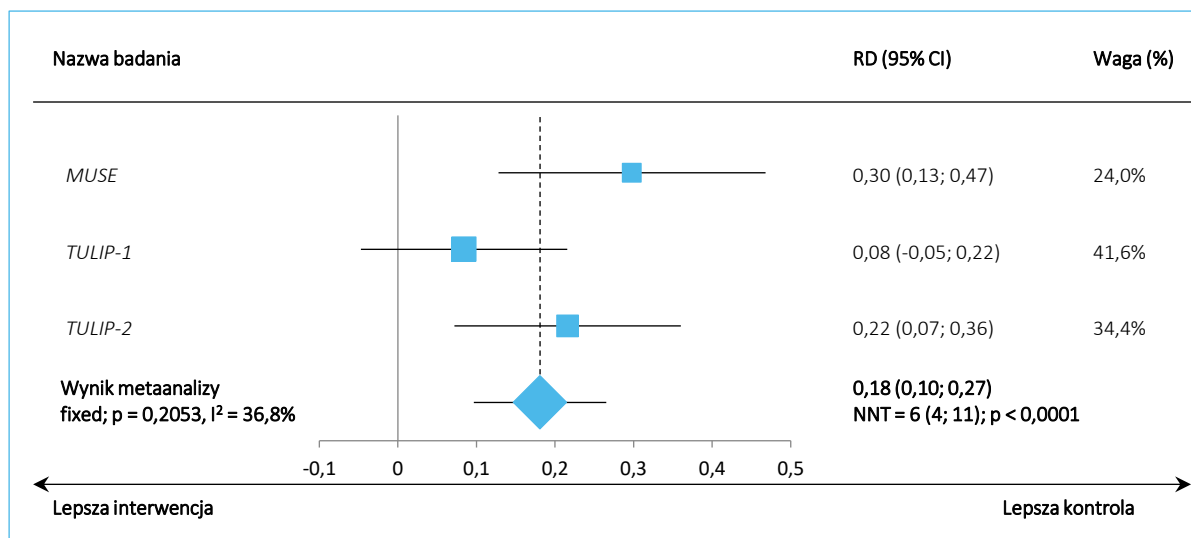
Wykres 35. Metaanaliza różnicy prawdopodobieństwa (RD) wystąpienia poszczególnych składowych odpowiedzi SRI4, badania TULIP-1 oraz TULIP-2, dane z EPAR 2022.



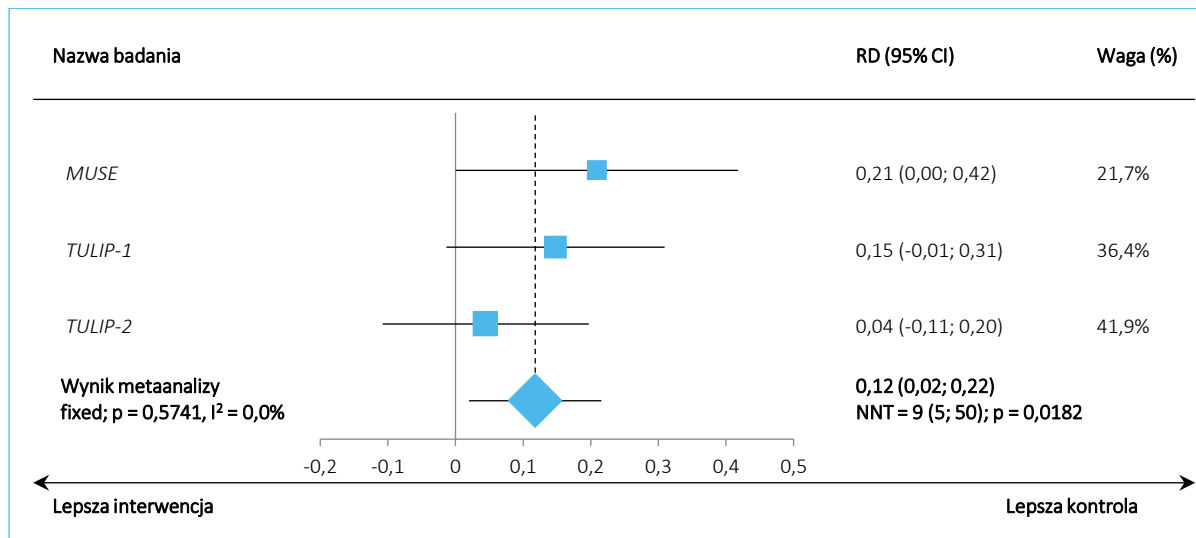
Wykres 36. Metaanaliza różnicy ryzyka (RD) wystąpienia zaostżenia TRU (*flares*) w okresie 52 tyg. obserwacji, badania *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*.



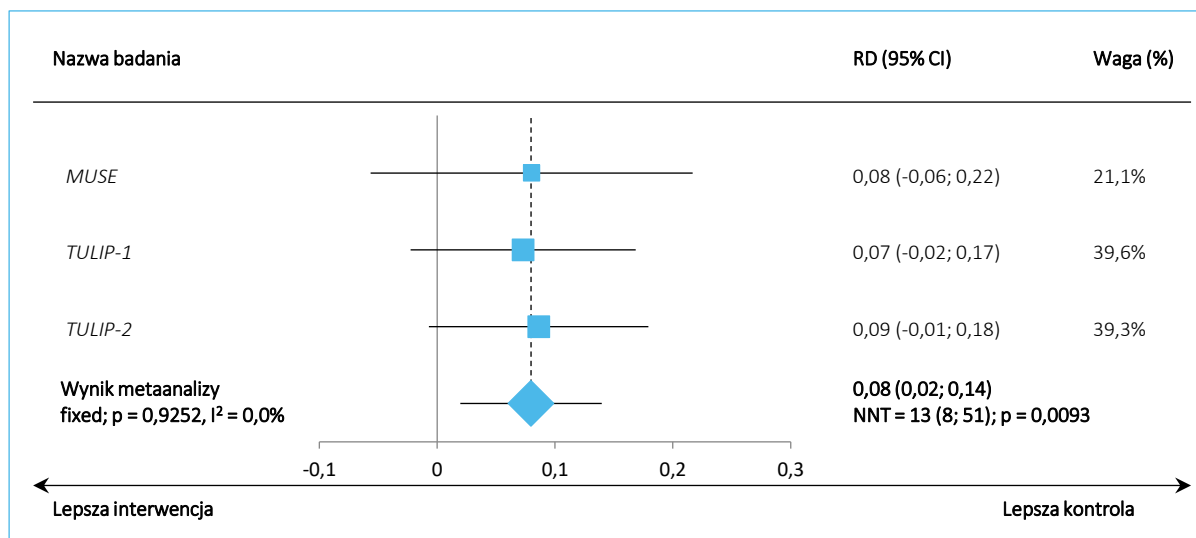
Wykres 37. Metaanaliza różnicy prawdopodobieństwa (RD) zmniejszenia dawki OCS do docelowego poziomu po 52 tyg. leczenia, badania *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*.



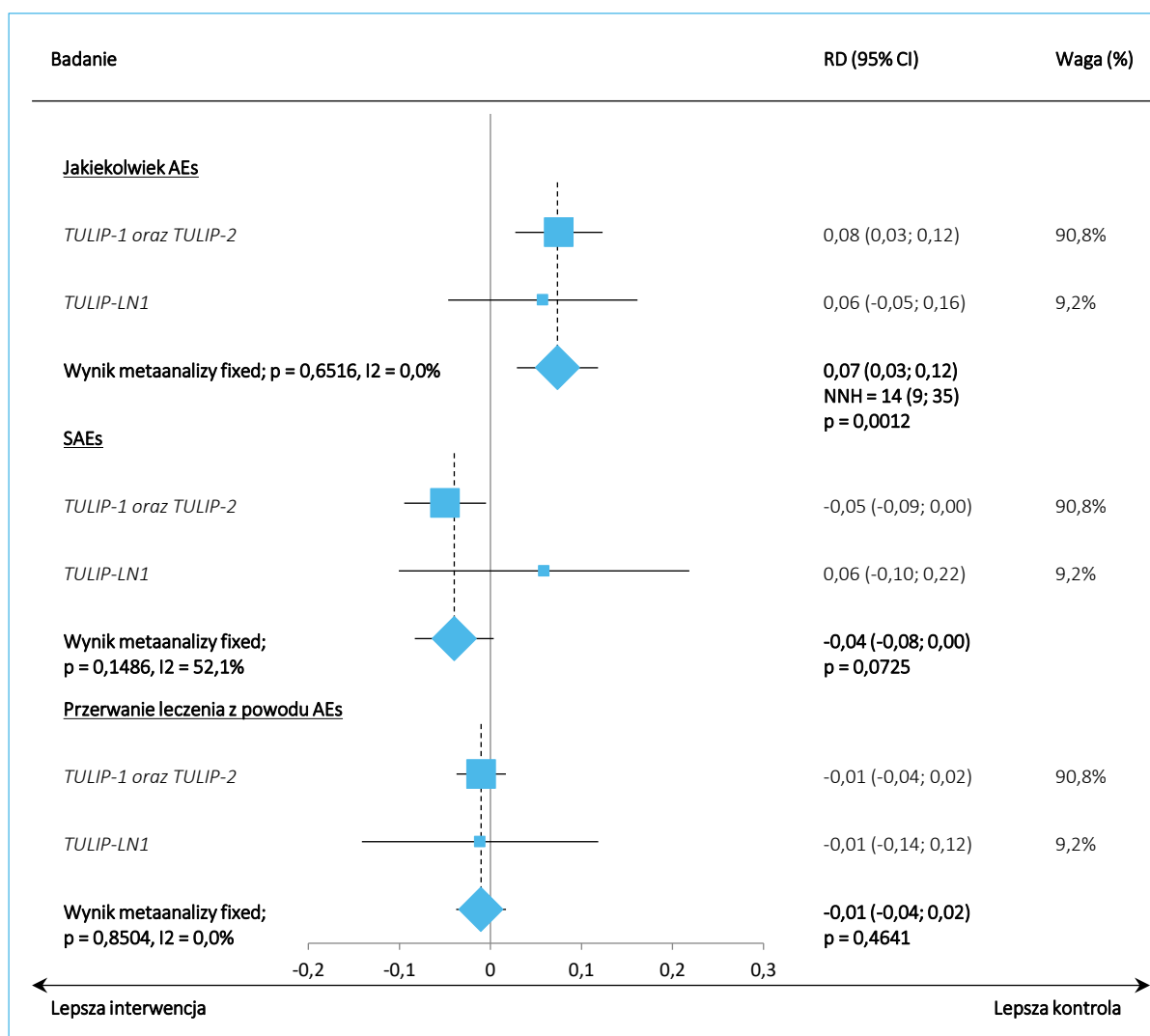
Wykres 39. Metaanaliza różnicy prawdopodobieństwa (RD) zmniejszenia liczby tkliwych i opuchniętych stawów o $\geq 50\%$, ocena po 52 tyg., badania *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*.



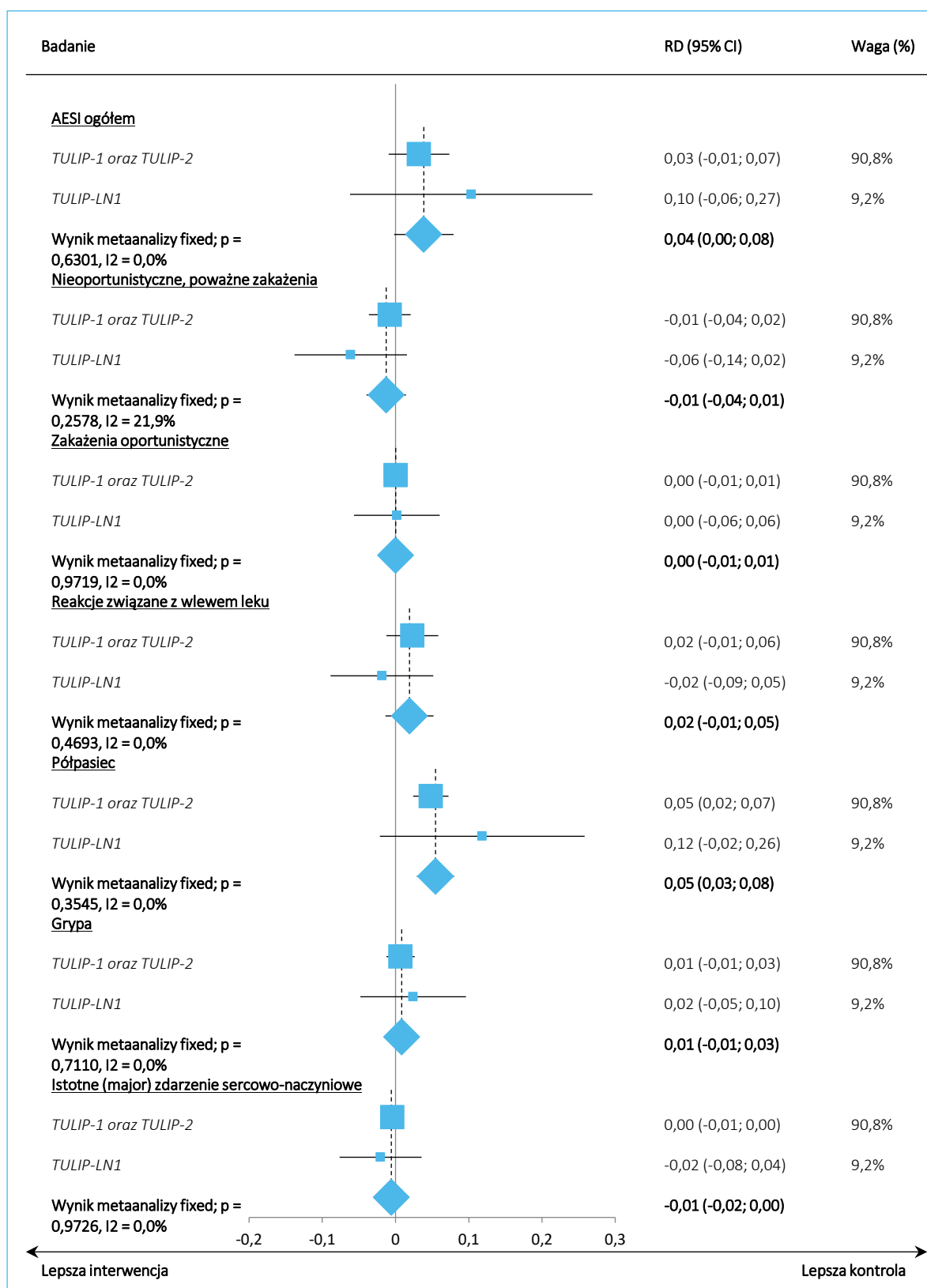
Wykres 40. Metaanaliza różnic prawdopodobieństwa (RD) poprawy objawów zmęczenia według skali FACIT-F; ANI i PBO; badania *MUSE*, *TULIP-1* oraz *TULIP-2*.



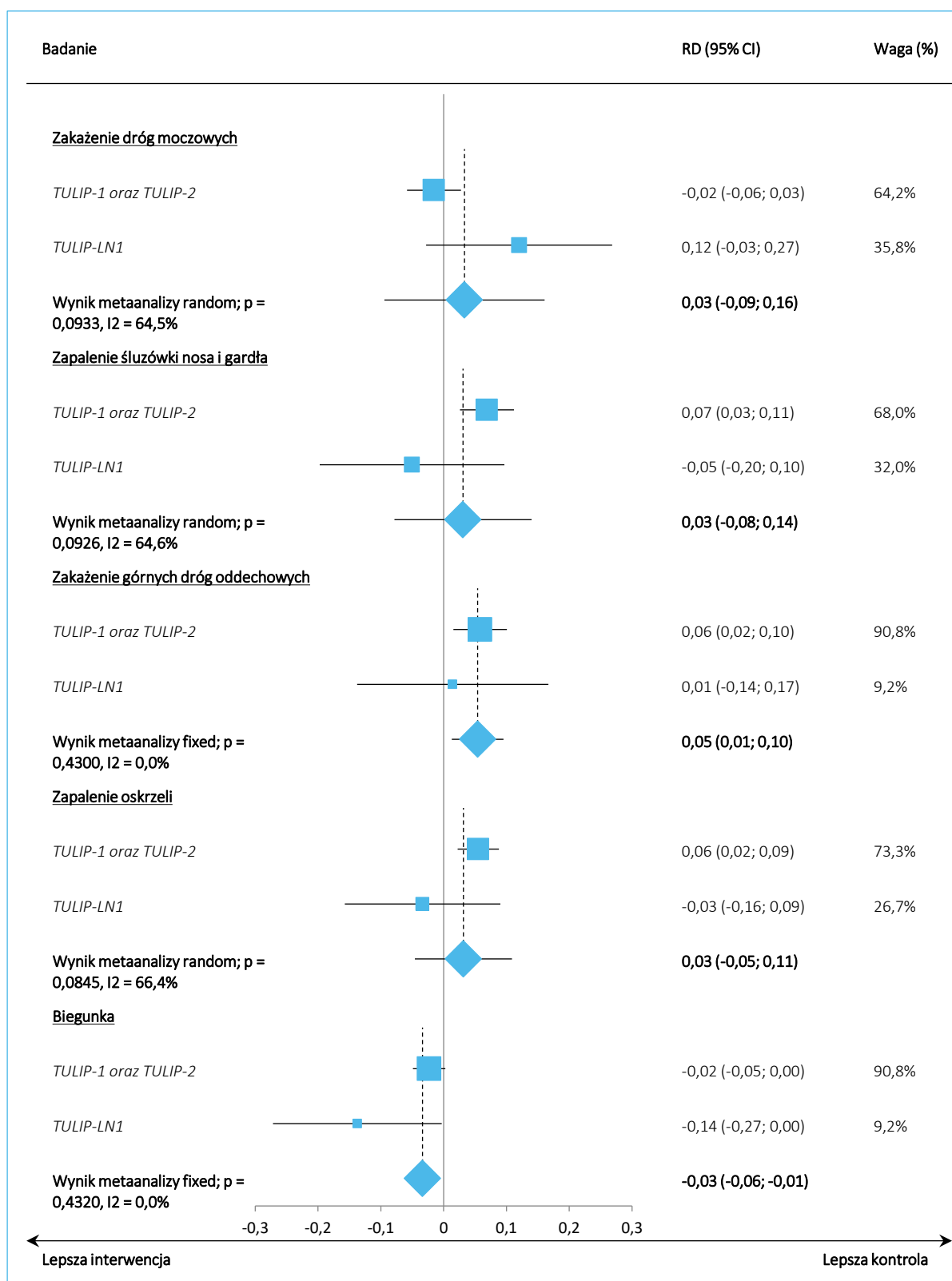
Wykres 41. Metaanaliza różnicy ryzyka (RD); ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach MUSE, TULIP-1, TULIP-2 oraz TULIP-LN1.



Wykres 42. Metaanaliza różnicy ryzyka (RD); zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) w badaniach MUSE, TULIP-1, TULIP-2 oraz TULIP-LN1.



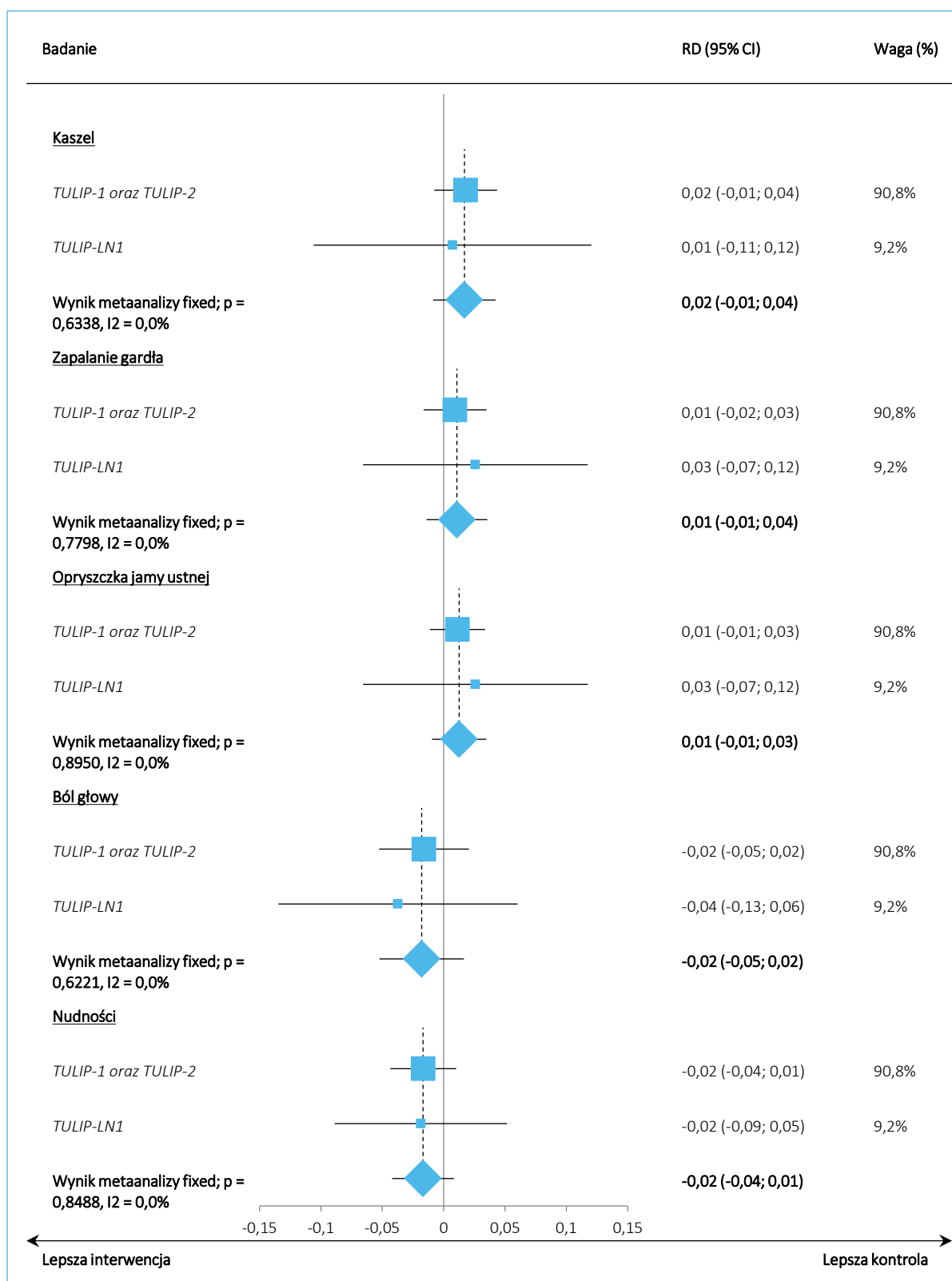
Wykres 43. Metaanaliza różnicy ryzyka (RD); poszczególne zdarzenia niepożądane w badaniach *MUSE*, *TULIP-1*, *TULIP-2* oraz *TULIP-LN1*.



Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Wykres 44. Metaanaliza różnicy ryzyka (RD); poszczególne zdarzenia niepożądane w badaniach *MUSE*, *TULIP-1*, *TULIP-2* oraz *TULIP-LN1* (c.d.).

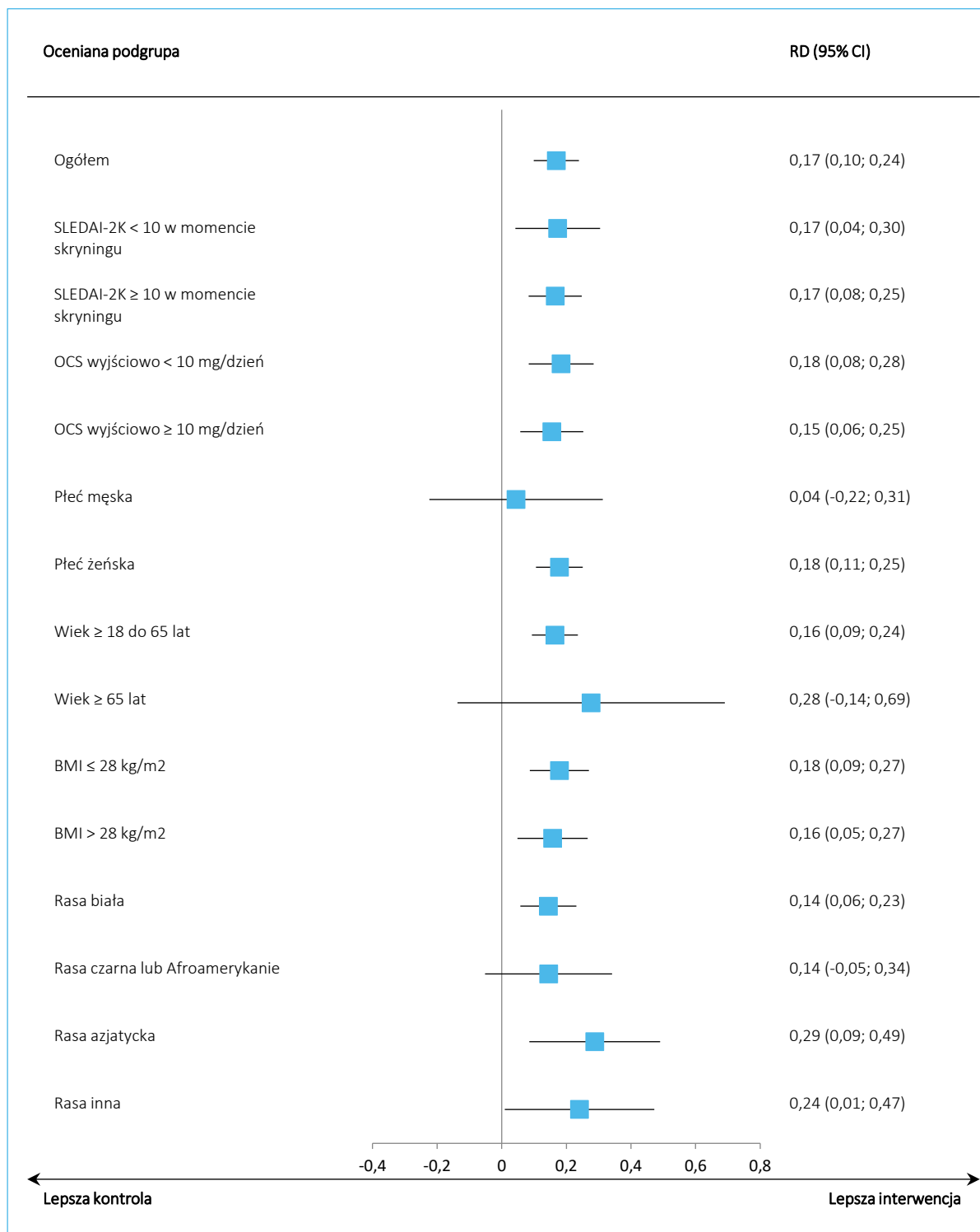


Saphnelo™ (anifrolumab)

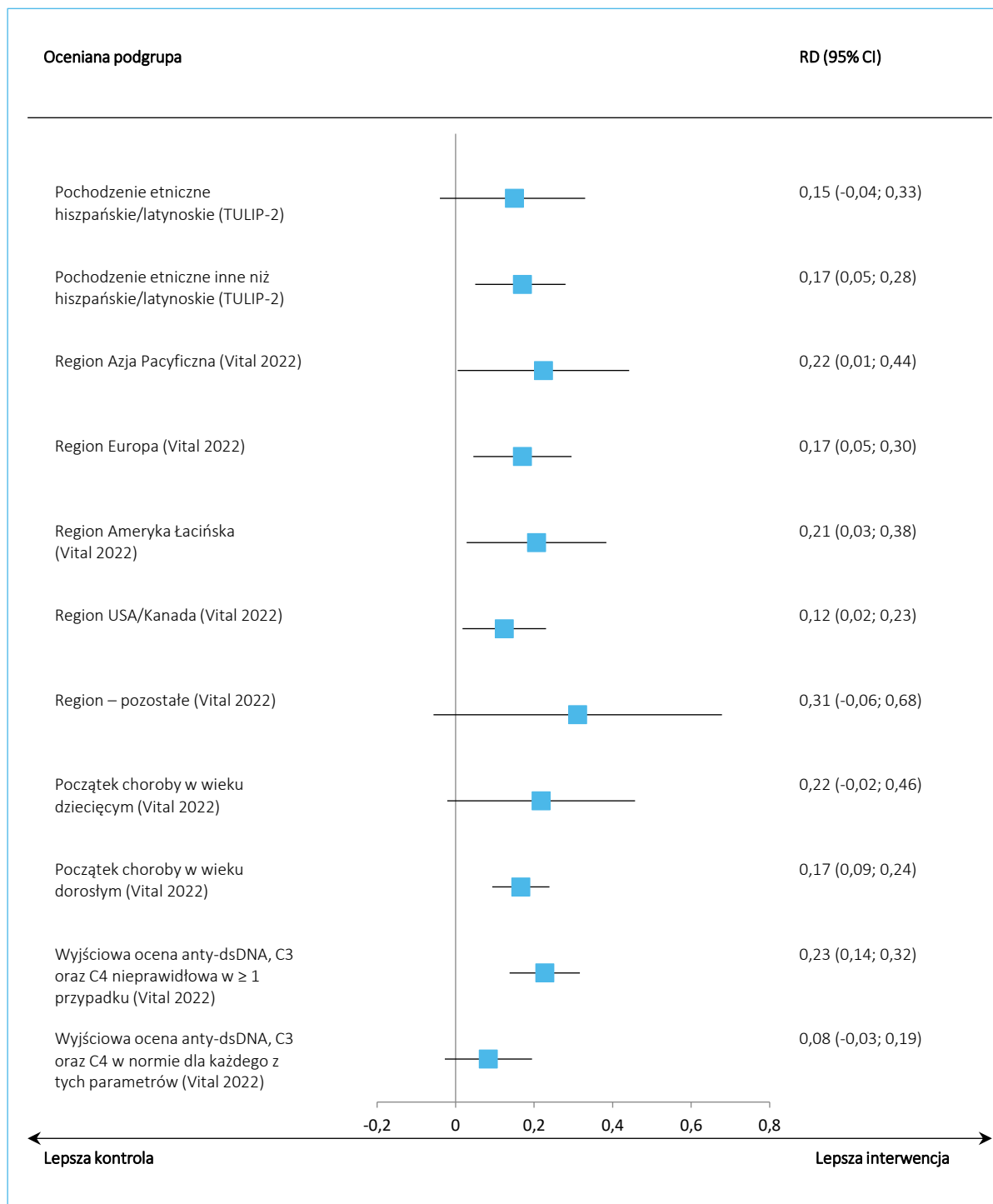
w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

13.3 Wykresy dla parametrów względnych EBM – analizy podgrup

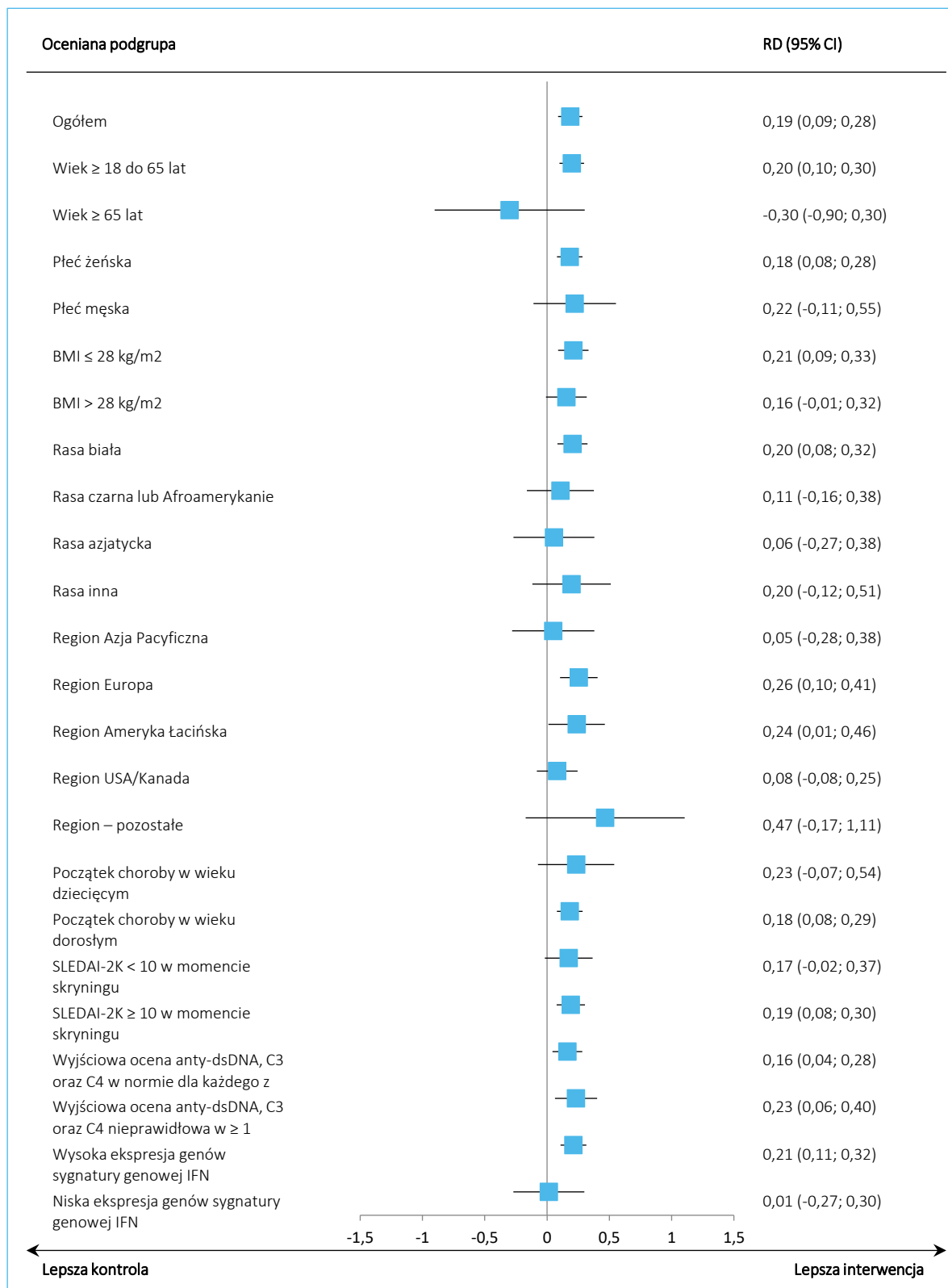
Wykres 45. Różnica prawdopodobieństwa (RD) wystąpienia odpowiedzi według kryteriów BICLA po 52 tyg., połączona analiza prób TULIP-1 i TULIP-2 (publikacja Vital 2022) – analiza podgrup.



Wykres 46. Różnica prawdopodobieństwa (RD) wystąpienia odpowiedzi według kryteriów BICLA po 52 tyg., połączona analiza prób TULIP-1 i TULIP-2 (publikacja Vital 2022); badanie TULIP-2 – analiza podgrup.



Wykres 47. Różnica prawdopodobieństwa (RD) wystąpienia utrzymanego zmniejszenia dawki; połączona analiza prób TULIP-1 i TULIP-2 (publikacja Vital 2022) – analiza ogółem i w wybranych podgrupach.



Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

13.4 Opis skal wykorzystanych w raporcie

13.4.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (*Sterne 2019, Higgins 2022*).

Tabela 73. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	Tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	Nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji/
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	Nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	Nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.)	Nie dotyczy/ <u>tak</u> / <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
2.1b ^{&} . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	Nie dotyczy/ <u>tak</u> / <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	Nie dotyczy/ <u>tak</u> / <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	Nie dotyczy/ <u>tak</u> / <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.)	Nie dotyczy/ <u>tak</u> / <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.)	Nie dotyczy/ <u>tak</u> / <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u>
3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u>
(Jeśli N/PN w 3.2.)	Nie dotyczy/ <u>tak</u> / <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u>
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.)	Nie dotyczy/ <u>tak</u> / <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.)	Nie dotyczy/ <u>tak</u> / <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.)	Nie dotyczy/ <u>tak</u> / <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.)	Nie dotyczy/ <u>tak</u> / <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odślepieniem danych do analizy?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	Tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

BI - brak informacji, N - nie, PN - prawdopodobnie nie, PT - prawdopodobnie tak, T - tak.

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

[^] pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

[&] pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 74. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI - brak informacji, N - nie, PN - prawdopodobnie nie, PT - prawdopodobnie tak, T - tak.

Tabela 75. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwie N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące		Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.		
2.6a.	2.7a.	-
T/PT	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT/BI	Wysokie
Ostateczna ocena		
Ocena w części pierwszej	Ocena w części drugiej	-
Niskie	Niskie	Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokiej		Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części		Wysokie

BI - brak informacji, N - nie, ND - nie dotyczy, PN - prawdopodobnie nie, PT - prawdopodobnie tak, T - tak.

Tabela 76. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	Wysokie

BI - brak informacji, N - nie, ND - nie dotyczy, PN - prawdopodobnie nie, PT - prawdopodobnie tak, T - tak.

Tabela 77. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI - brak informacji, N - nie, ND - nie dotyczy, PN - prawdopodobnie nie, PT - prawdopodobnie tak, T - tak.

Tabela 78. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI - brak informacji, N - nie, ND - nie dotyczy, PN - prawdopodobnie nie, PT - prawdopodobnie tak, T - tak.

Tabela 79. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI - brak informacji, N - nie, PN - prawdopodobnie nie, PT - prawdopodobnie tak, T - tak.

13.4.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania.

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (Jadad 1996). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 80. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak- 1 punkt; nie- 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

13.4.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (NICE 2015).

Tabela 81. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak- 1 punkt; nie- 0 punktów)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Czy badanie było wieloośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? 5. Czy badanie było prospektywne? 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

13.4.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 82. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
 - w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*
 - w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*
 - wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
 - brak opisu
2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik
 - dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*
 - dobrani w inny sposób
 - brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
 - wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
 - ustrukturyzowany wywiad*
 - spontaniczne raportowanie
 - brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
 - tak*
 - nie

Czynniki zakłócające

5. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
 - grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

6. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
 - tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
 - łączenie rekordów (*rekord linkage*)*
 - spontaniczne zgłoszenia pacjentów
 - brak opisu
7. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
 - tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
 - nie
8. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
 - tak*
 - niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*
 - odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
 - nie podano

Tabela 83. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów
<p>9. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)* ▪ tak, np. łączenie rekordów (<i>rekord linkage</i>) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów ▪ brak opisu <p>10. Reprezentatywność grupy klinicznej</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków* ▪ możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona ▪ Dobór pacjentów do grupy kontrolnej ▪ pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej* ▪ pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej ▪ brak opisu <p>11. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ brak choroby w wywiadzie* ▪ brak opisu
Czynniki zakłócające
<p>12. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)* ▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
Ekspozycja
<p>13. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)* ▪ ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy* ▪ ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia ▪ spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna ▪ brak opisu <p>14. Czy zastosowano tę samą metodę oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ tak* ▪ nie <p>15. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ten sam odsetek pacjentów w obu grupach* ▪ opis pacjentów z brakiem odpowiedzi ▪ różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

13.4.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność - przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/ domenami poddawany mi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 84. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (*Shea 2017*).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>Częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO?	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>Częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>		ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane) Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenie zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\% \ddagger$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>Częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa ≥ 0,80%‡
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	Przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzono badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	RCTs	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
11.			RCTs

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>Częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
		–	<p>Spełnione wszystkie z poniższych:</p> <p>przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie</p> <p>zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi</p> <p>zbadano przyczyny heterogeniczności</p>
			nie-RCT
	<p>Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników?</p> <p><i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i></p>	–	<p>Spełnione wszystkie z poniższych:</p> <p>przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie</p> <p>zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi</p> <p>dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających</p> <p>przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań</p>
12.	<p>Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych?</p> <p><i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i></p>	–	<p>przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB</p> <p>lub</p> <p>autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)</p>
13.	<p>Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się do RoB?</p> <p><i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i></p>	–	<p>do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB</p> <p>lub</p> <p>jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu</p>
14.	<p>Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu?</p> <p><i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i></p>	–	<p>brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu</p> <p>lub</p> <p>w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu</p>

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>Częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność ;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB - ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznany za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* - *ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym

badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej terapii (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecane leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

13.4.1 *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F)*

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. Skala FACIT-F składa się ona z 13 pytań i służy do oceny fizycznych i funkcjonalnych konsekwencji występowania zmęczenia. Na każde z pytań chory udziela odpowiedzi w ramach 4-punktowej skali, gdzie 0 oznacza „brak”, a 4 oznacza „bardzo dużo”. Całkowity wynik w skali FACIT-F zawiera się w zakresie od 0 do 52 punktów (*Chandran 2007*).

Wyższy wynik oznacza wyższy stopień zmęczenia.

Tabela 85. Kwestionariusz oceny jakości życia FACIT-F (wersja polska).

Zmęczenie		WCALE NIE	BARDZO MAŁO	TROCHĘ	SPORO	BARDZO
W każdej linii proszę zaznaczyć odpowiednią odpowiedź, która najlepiej odzwierciedla Pana/Pani stan w ciągu ostatnich 7 dni.						
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

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

	Zmęczenie	WCALE NIE	BARDZO MAŁO	TROCHĘ	SPORO	BARDZO
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 wykonuję moje codzienne czynności	0	1	2	3	4
9.	W ciągu dnia potrzebuję 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.	Czuję 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

13.4.2 Short Form - 36 Health Survey Questionnaire (SF-36)

Kwestionariusz SF-36 (*Short Form - 36 Health Survey Questionnaire*) jest standaryzowaną ankietą służącą do mierzenia HRQoL. Ankieta SF-36 składa się z 36 pytań. Pytania te służą do oceny 8 skal, takich jak: funkcjonowanie fizyczne (z ang. *physical functioning*, PF), rola ograniczeń fizycznych (z ang. *role functioning*, RF), ból fizyczny (z ang. *bodily pain*, BP), ogólne zdrowie (z ang. *general health*, GH), witalność (z ang. *vitality*, VT), funkcjonowanie społeczne (z ang. *social functioning*, SF), rola ograniczeń emocjonalnych (z ang. *emotional role functioning*, RE) i zdrowie psychiczne (z ang. *mental health*, MH). Pierwsze 4 wymienione elementy (PF, PRF, BP i GH) składają się na sumaryczną komponentę fizyczną (z ang. *physical component summary*, PCS), a 4 pozostałe (VT, SF, RE i MH) wchodzi w skład sumarycznej komponenty psychicznej (z ang. *mental component summary*, MCS) (Ware 2001).

Kwestionariusz został opracowany również w wersji polskiej (Tylka 2009).

Wyższa punktacja końcowa oznacza lepszy stan zdrowia.

13.4.3 Patient Health Questionnaire 8 – PHQ-8

Kwestionariusz Zdrowia Pacjenta 8 (PHQ-8; ang. *Patient Health Questionnaire 8*) jest zwalidowaną ankietą służącą do rozpoznawania i określania nasilenia zaburzeń afektywnych jednobiegunowych (Kroenke 2009). Składa się z 8 pytań odnoszących się do:

- zainteresowania lub odczuwania przyjemności z wykonywania czynności;
- uczucia smutku, przygnębienia lub beznadziejności;

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

- trudności z zasypianiem, utrzymaniem snu lub zbyt długim snem;
- uczucia zmęczenia lub braku energii;
- braku lub nadmiernego apetytu;
- poczucia niezadowolenia z siebie;
- trudności z koncentracją;
- poruszania się lub mówienia zbyt szybko lub wolno.

W zależności od częstości występowania (nigdy, przez kilka dni, więcej niż połowę dni i prawie każdego dnia) wyżej wymienionych objawów w ciągu ostatnich 2 tygodni poszczególnym składowym przydziela kolejno 0, 1, 2 i 3 punkty. Suma punktów podlega interpretacji w następujący sposób:

- 0-4 – brak istotnych objawów depresji;
- 5-9 – łagodne objawy depresji;
- 10-14 – umiarkowane objawy depresji;
- 15-19 – umiarkowanie ciężkie objawy depresji;
- 20-23 – ciężkie objawy depresji.

Nie odnaleziono informacji odnośnie polskiej wersji kwestionariusza PHQ-8. Kwestionariusz PHQ-8 różni się od PHQ-9, posiadającego wersję w języku polskim, brak pytania dotyczącego myśli i tendencji samobójczych (Ślusarska 2019).

13.4.4 *Columbia-Suicide Severity Rating Scale – C-SSRS*

Skala Oceny Skłonności Samobójczych Uniwersytetu Columbia (C-SSRS, ang. *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*) powstała do oceny ryzyka samobójstwa, umożliwiając klinicyście oszacowanie ciężkości oraz letalności zachowań oraz myśli samobójczych (Posner 2011, FDA 2012). Skala definiuje pięć podtypów myśli i pięć podtypów zachowań samobójczych oraz kategorię samookaleczenia przy braku intencji samobójczych.

1. Myśli samobójcze:
 - a. Pasywne myśli samobójcze: chęć bycia martwym;
 - b. Aktywne myśli samobójcze: niespecyficzne (bez metody i zamiaru);
 - c. Aktywne myśli samobójcze: opracowanie metody, ale bez zamiaru oraz planu;
 - d. Aktywne myśli samobójcze: opracowanie metody oraz zamiaru, ale bez planu;
 - e. Aktywne myśli samobójcze: opracowanie metody, zamiaru oraz planu.

2. Zachowania samobójcze:
 - a. Dokonane samobójstwo;
 - b. Próba samobójcza;
 - c. Próba samobójcza przez osobę trzecią;
 - d. Próba samobójcza przerwana przez pacjenta;
 - e. Działania przygotowawcze w kierunku bezpośrednich zachowań samobójczych.
3. Samookaleczenie bez intencji samobójczych.

13.4.5 *Patient's Global Assessment – PtGA*

Ogólna ocena przez pacjenta (PtGA, ang. *Physician Global Assessment*) jest jednym z markerów aktywności choroby ocenianym przez pacjenta (*Nikiphorou 2016*). Może być stosowany w przypadku wielu różnych jednostek chorobowych. Stosuje się 10- lub 100-punktową skalę, która odzwierciedla postrzeganie ogólnej aktywności choroby przez pacjenta. Wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów choroby.

13.4.6 *Kliniczne skale pomiaru aktywności choroby*

Dokładna ocena aktywności choroby ma kluczowe znaczenie dla oszacowania rokowania pacjentów i ryzyka zaostrzeń, uszkodzenia narządów i śmiertelności, a także zapewnienia odpowiedniego leczenia. W przypadku toczenia rumieniowatego układowego (TRU) stworzenie wskaźnika aktywności choroby jest trudne, ze względu na dużą liczbę narządów, które mogą być objęte procesem chorobowym, oraz różnorodność zmian, jakie mogą w nich wystąpić. Opracowano kilka zatwierdzonych instrumentów do oceny aktywności choroby. Aktualnie nie istnieje wskaźnik będący złotym standardem do pomiaru aktywności choroby u pacjentów dotkniętych TRU. Wynika to głównie ze znacznej heterogeniczności związanej z chorobą - nie ma jednego narzędzia, które byłoby w stanie uchwycić szerokie spektrum obrazu klinicznego TRU. Z tego względu powstało kilka różnych wskaźników (BILAG, SLEDAI, SIS, SLAM, LAI i inne). Ich zastosowanie w codziennej praktyce może być ograniczone ze względu na ich wykonalność, prostotę i czasochłonność. Aktualnie zalecanymi i powszechnie stosowanymi są: wskaźnik SLEDAI-2K (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K*) i wskaźnik BILAG-2004 (*British Isles Lupus Assessment Group*) (*Ohmura 2021, Gordon 2018, Mikdashi 2015, Ceccarelli 2015, Sokalska-Jurkiewicz 2008*).

13.4.6.1 SLEDAI-2K (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*)

Wskaźnik SLEDAI-2K (*the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K*) jest jednym z najpopularniejszych wskaźników służących do oceny aktywności TRU. SLEDAI został opracowany w 1985 roku na konferencji naukowej w Toronto. Składa się z 24 zmiennych odpowiadających dziewięciu narządom (włączając wybrane testy immunologiczne). Poszczególnym zmiennym na podstawie wyników analizy statystycznej przyporządkowano punkty decydujące o ich wadze. Podliczenie punktów daje ostateczny wynik SLEDAI. Pierwotna wersja SLEDAI skupiała się na nowych lub nawracających objawach schorzenia, natomiast jej czułość na zmiany aktywności choroby czyli nasilenia objawów była mniejsza. W związku z tym, jak w przypadku BILAG, podejmowano próby modyfikacji wskaźnika (np. SLEDAI-2000) (*Gordon 2018, Mikdashi 2015, Sokalska-Jurkiewicz 2008*).

Zmodyfikowanymi wersjami oryginalnego wskaźnika SLEDAI (Tabela 86, *Bombardier 1992*) są SLEDAI-2K (*Gladman 2002*) i SELENA-SLEDAI, szczególnie dedykowana do oceny aktywności choroby u kobiet w wieku pomenopauzalnym stosujących hormonalną terapię zastępczą oraz u kobiet przed menopauzą, stosujących doustne środki antykoncepcyjne (*Petri 2005*). Aktualnie w wielu badaniach klinicznych wykorzystuje się SLEDAI-2K i SELENA-SLEDAI. Wszystkie trzy reprezentatywne wskaźniki SLEDAI mają taką samą wagę dla poszczególnych elementów i uszkodzeń narządów, ale mają różne definicje dla każdej pozycji. Ich porównanie prezentuje Tabela 87. W każdym przypadku ocenę przeprowadzano na podstawie objawów i wyników z ostatnich 10 dni (lub 30 dni, oba systemy oceny korelują ze sobą). Główne różnice występują dla białkomoczu i wysypki skórnej/zapalenia jamy ustnej/wypadania włosów. Białkomocz jest stwierdzany, gdy wynosi $\geq 0,5$ $\mu\text{g}/\text{dzień}$ w dowolnym wskaźniku, ale oryginalne SLEDAI i SELENA-SLEDAI mogą oceniać białkomocz o nowym początku nawet wtedy, gdy wynosi mniej niż $0,5$ $\mu\text{g}/\text{dzień}$. Ponadto wysypka skórna, zapalenie jamy ustnej (owrzodzenie błony śluzowej) i wypadanie włosów powinny być punktowane tylko wtedy, gdy są nowe lub nawrotowe w oryginalnym SLEDAI, ale w pozostałych dwóch są oceniane nawet wtedy, gdy nie są nowe lub nawrotowe (utrzymujące się objawy) (*Ohmura 2021*).

SLEDAI-2K został opracowany jako modyfikacja SLEDAI w celu włączenia oceny utrzymującej się, aktywnej choroby do tych punktów, które wcześniej uwzględniały jedynie nowe lub nawracające zdarzenia (w SLEDAI i SELENA-SLEDAI). W szczególności SLEDAI-2K umożliwia ocenę utrzymującej się, aktywnej choroby - zmian w postaci łysienia, owrzodzeń błony śluzowej, wysypki i proteinurii (*Ceccarelli 2015, Gladman 2002, Bombardier 1992*). SLEDAI-2K został zwalidowany względem oryginalnego SLEDAI jako

predyktor śmiertelności (*predictor for mortality*) i jako miara globalnej aktywności choroby w warunkach klinicznych. Stwierdzono również, że SLEDAI-2K jest równoważny SLEDAI w opisywaniu zmian aktywności choroby w trakcie kolejnych pojedynczych wizyt (*Gladman 2002*).

Tabela 86. Kwestionariusz wskaźnika SLEDAI (*MD+ CALC 2022, QxMD 2022*).

Lp	Objaw	Więcej informacji	Nie	Tak
1.	drgawki	niedawny początek; z wyjątkiem przyczyn metabolicznych, zakaźnych, polekowych	0	+8
2.	psychoza	Zaburzenia normalnego funkcjonowania z powodu poważnych zaburzeń w postrzeganiu rzeczywistości. Obejmują halucynacje, brak spójności, wyraźne luźne skojarzenia, zubożałą treść, wyraźne nielogiczne myślenie, dziwaczne, zdezorganizowane lub katatoniczne zachowanie; z wyjątkiem przyczyn mocznicowych lub polekowych	0	+8
3.	organiczny zespół mózgowy	Zaburzenia funkcji umysłowych z upośledzoną orientacją, pamięcią lub inną funkcją intelektualną z szybkim początkiem i zmiennymi cechami klinicznymi, niezdolność do skupienia uwagi na środowisku oraz ≥ 2 z następujących: zaburzenia percepcyjne, niespójna mowa, bezsensowność lub sensowność w ciągu dnia, zwiększona lub zmniejszona aktywność psychomotoryczna; z wyjątkiem przyczyn metabolicznych, zakaźnych, polekowych	0	+8
4.	zaburzenia widzenia	Zmiany siatkówkowe TRU. Obejmują ciała cytoidalne, krwotoki siatkówkowe, wysięk surowiczy lub krwotoki do naczyńki lub zapalenie nerwu wzrokowego; z wyjątkiem przyczyn nadciśnienia, zakaźnych lub polekowych	0	+8
5.	zajęcie nerwów czaszkowych	nowe zdarzenie neuropatii czuciowej lub ruchowej obejmującej nerwy czaszkowe	0	+8
6.	ból głowy	silny, uporczywy ból głowy; może być migrenowy, ale nie może reagować na analgetyki nieopiodowe i opiodowe	0	+8
7.	incydenty naczyniowo-mózgowe (CVA)	nowe zdarzenie CVA; z wyjątkiem miażdżycy.	0	+8
8.	zapalenie naczyń	Owrzodzenie, gangrena, delikatne guzki palców, zawał okołopaznokciowy, krwotoki odłamkowe lub biopsja/angiogram potwierdzający zapalenie naczyń	0	+8
9.	zapalenie stawów	≥ 2 stawy z bólem i oznakami stanu zapalnego (tkliwość, obrzęk lub wysięk)	0	+4
10.	zapalenie mięśni	Ból/osłabienie mięśni proksymalnych, związane z podwyższonym poziomem kreatyniny	0	+4
11.	wałeczki w osadzie moczu (<i>urinary casts</i>)	wałeczki hemoglobinowe lub cylindryczne agregaty z czerwonych krwinek	0	+4
12.	krwimocz	>5 czerwone krwinki/pole o dużej mocy; z wyjątkiem kamieni, zakażenia lub innej przyczyny	0	+4
13.	ropomocz (leukocyturia)	>5 białe krwinki/pole o dużej mocy; z wyjątkiem zakażenia	0	+4
14.	białkomocz	>0,5 g/24 h	0	+4
15.	wysypka	Wysypka typu zapalnego	0	+2
16.	owrzodzenia błony śluzowej	Owrzodzenie jamy ustnej lub nosa	0	+2
17.	zapalenie opłucnej	Ból opłucnowy w klatce piersiowej z tarcieniem lub wysiękiem opłucnowym lub zgrubienie opłucnej	0	+2

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Lp	Objaw	Więcej informacji	Nie	Tak
18.	zapalenie osierdzia	Ból osierdziowy z co najmniej jednym z następujących: tarcie osierdziowe, wysięk, potwierdzone w EKG lub echo	0	+2
19.	niska aktywność dopełniacza (<i>low complement</i>)	spadek CH50, C3 lub C4 poniżej dolnej granicy normy dla laboratorium	0	+2
20.	zwiększenie ilości anty-nDNA (<i>increased DNA binding</i>)	wartości w teście Farr powyżej normalnego zakresu	0	+2
21.	gorączka	>38°C (>100,4 °F); z wyjątkiem przyczyny zakaźnej	0	+1
22.	trombocytopenia	płytki krwi <100000 ×10 ⁹ /l, z wyjątkiem trombocytopenii polekowej	0	+1
23.	leukopenia	WBC <3000 ×10 ⁹ /l, z wyjątkiem leukopenii polekowej	0	+1
24.	wypadanie włosów	Nieprawidłowa, niejednolita lub rozproszona utrata włosów	0	+2

Interpretacja wyniku SLEDAI

Po ocenie każdej pozycji, punktacja jest obliczana poprzez dodanie punktów przyznanych każdej pozycji na podstawie indywidualnych wag. Całkowity wynik stanowi sumę wszystkich elementów. Ostateczny wynik mieści się w zakresie od 0 do 105. Im wyższy wynik, tym większy jest stopień aktywności choroby. Wynik ≥ 6 oznacza aktywną chorobę wymagającą leczenia (duża aktywność choroby). Jednak wyniki powyżej 20 są bardzo rzadkie. Zmiany wyniku o 6 (poprawa) i o 8 (pogorszenie) są uważane za klinicznie istotne. Niska aktywność choroby lub remisja - wartość SLEDAI-2K < 3. Punktacja jest głównie wykorzystywana w badaniach, zwykle w celu określenia zmian w aktywności choroby w wyniku nowej terapii (*Gladman 2002, Bombardier 1992*).

Tabela 87. Porównanie trzech różnych wskaźników SKLEDAI (*Ohmura 2021*).

Parametr	SLEDAI	SELENA-SLEDAI	SLEDAI-2K
Drgawki		dodano wykluczenie z powodu nieodwracalnej zmiany w OUN	
zaburzenia widzenia		w tym zapalenie twardówki lub zapalenie nadtwardówki	
Zajęcie nerwów czaszkowych		zawroty głowy spowodowane toczniem	
Incydenty naczyniowo-mózgowe (CVA)		dodano wykluczenie z powodu nadciśnienia	
Zapalenie stawów	>2 stawy	>2 stawy	≥ 2 stawy
Białkomocz	>0,5 g/24 h; nowe zdarzenie lub niedawne zwiększenie >0,5 g/24 h	nowe zdarzenie lub niedawne zwiększenie >0,5 g/24 h	>0,5 g/24 h

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Parametr	SLEDAI	SELENA-SLEDAI	SLEDAI-2K
Wysypka, wypadanie włosów, owrzodzenia błony śluzowej	Tylko nowe objawy lub nawrót	Uwzględnione trwające objawy	Uwzględnione trwające objawy
Zapalenie opłucnej i osierdzia	Subiektywne ORAZ obiektywne ustalenia	Subiektywne LUB obiektywne ustalenia	Subiektywne ORAZ obiektywne ustalenia

Największą zaletą SLEDAI jest łatwość oceny, co umożliwia jej zastosowanie w praktyce klinicznej. Kolejną zaletą SLEDAI jest możliwość wykorzystania go do badań retrospektywnych. Natomiast wadą jest to, że oceniana jest tylko obecność każdego elementu/parametru, a nie można ocenić nasilenia (*severity*) każdego elementu (np. różne miano płytek krwi, 1000/ μ l i 90000/ μ l, uzyskuje 1 punkt wg SLEDAI). Po drugie, objawy neurologiczne i psychiatryczne są nieco zawyżone, a neuropsychiatryczny objaw jest wysoko oceniany. Z drugiej strony, objawy, takie jak toczniowy ból głowy, który często jest trudny do odróżnienia od normalnego bólu głowy, są oceniane jako 8 punktów. Ropomocz i krwimocz (po 4 punkty) należy dokładnie ocenić, w przeciwnym razie wynik aktywności wzrośnie, prowadząc do niestabilnej oceny aktywności. Zapalenie stawów i zapalenie mięśni otrzymują po 4 punkty, podczas gdy małopłytkowość i zapalenie błony surowiczej tylko 1 i 2 punkty, co z klinicznego punktu widzenia nie wydaje się prawidłowe. Istnieje również problem polegający na tym, że nawet w przypadku wystąpienia ciężkich stanów, takich jak niedokrwistość hemolityczna, tocznien jelitowy, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, krwotok pęcherzykowy i nadciśnienie płucne, są one oceniane jako nieaktywne, ponieważ nie ma dla nich oceny w kwestionariuszu (*Ohmura 2021*).

Inna wersja SLEDAI została zaproponowana w badaniu *the Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment* - SELENA-SLEDAI. We wskaźniku SELENA-SLEDAI wprowadzono definicję zaostrzenia TRU, na podstawie leczenia wymaganego do uzyskania kontroli nawrotu. Zaostrzenie (*flare*) TRU przy użyciu wskaźnika SELENA-SLEDAI jest precyzyjnie zdefiniowane. Ciężkie zaostrzenie definiuje się jako spełnienie jednego z następujących 6 elementów:

1. Zmiana wyniku SELENA-SLEDAI do > 12 ;
2. Rozwój lub pogorszenie następujących stanów: OUN, zapalenie naczyń, zapalenie nerek, zapalenie mięśni, $Plt < 60\ 000/\mu l$ lub niedokrwistość hemolityczna ($Hb < 7g/dl$ lub spadek $Hb > 3g/dl$), wymagające podwojenia (PSL), wzrost PSL do $> 0,5\ mg/kg/dobę$ lub hospitalizacja;
3. Wzrost PSL do $> 0,5\ mg/kg/dzień$;
4. Nowe podanie cyklofosfamidu, azatiopryny albo metotreksatu w związku z aktywnością TRU;
5. Hospitalizacja z powodu aktywności TRU; lub

6. Wzrost wyniku w ogólnej ocenie lekarza (PGA) do $> 2,5$. Definicja łagodnego lub umiarkowanego zaostrzenia jest zdefiniowana oddzielnie (*Ohmura 2021, Ceccarelli 2015, Petri 2005*).

13.4.6.2 Wskaźnik BILAG-2004 (*British Isles Lupus Assessment Group*)

Drugim z najpopularniejszych wskaźników oceny aktywności TRU jest ***British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) 2004 index***. Wskaźnik BILAG stworzony został w 1984 roku przez grupę brytyjskich reumatologów w odpowiedzi na kliniczną potrzebę właściwego doboru terapii, dostosowanej do poziomu aktywności choroby. Miał umożliwić odrębne określanie aktywności choroby w poszczególnych narządach i nadawać się do stosowania w długoterminowych badaniach prospektywnych. Wskaźnik BILAG pozwala na ocenę aktywności choroby w momencie rozpoznania i śledzenie jej zmian w czasie trwania (*Ohmura 2021, Sokalska-Jurkiewicz 2008*).

Wskaźnik BILAG składa się z 86 elementów, z których każdy posiada stopnie odpowiadające zmianie nasilenia w czasie. Wynik wskaźnika BILAG ma postać 8 liczb, z których każda dotyczy jednego elementu: skórno-mięśniowego, nerwowego, sercowo-oddechowego, naczyniowego, nerkowego, hematologicznego i całościowego (ogólnego). Każdy element (kategoria) może zostać oceniony w 5-stopniowej skali, pokazującej stan aktywności procesu patologicznego w podlegających mu narządach: A – bardzo aktywna, B – umiarkowana, C – łagodne działanie, D – stabilna oraz E – nie występuje. Osobne ocenianie tych kategorii jest cechą wyróżniającą BILAG spośród wskaźników aktywności TRU. Zazwyczaj nie oblicza się całkowitego wyniku, jednak może być przekształcony na skalę aktywności choroby poprzez przypisanie odpowiednich punktów do poziomów: A = 9, B = 3, C = 1, D = 0, E = 0; łączna suma daje wynik 72 (*Ohmura 2021, Sokalska-Jurkiewicz 2008, Hay 1993*).

Od momentu stworzenia wskaźnik BILAG przechodził modyfikacje (np. BILAG-20004) i podlegał weryfikacjom w licznych badaniach naukowych (*Sokalska-Jurkiewicz 2008*). Klasyczny wskaźnik BILAG (*Hay 1993*) był kilkakrotnie rewidowany, a obecnie stosowany jest BILAG-2004, który również został zrewidowany w 2009 roku (*Yee 2009*). W ulepszonym wskaźniku BILAG-2004 (Tabela 88) znajduje się łącznie 97 pozycji w 9 domenach, tj. ogólnoustrojowej, śluzówkowo-skórnej, neuropsychiatrycznej, mięśniowo-szkieletowej, sercowo-oddechowej, żołądkowo-jelitowej, okulistycznej, nerkowej i hematologicznej. Dla każdej z 97 pozycji ocenia się aktywność z ostatnich 4 tygodni w porównaniu z poprzednimi 4 tygodniami, przyporządkowuje się punktację: 0 (brak), 1 (poprawa), 2 (takie same), 3 (gorsze) lub 4 (nowe), i za pomocą algorytmu oceny w każdej z 9 domen określa się stopień ciężkości: A (ciężka), B (umiarkowana), C (łagodna), D (brak aktywności) lub E (nie występuje) dla każdego narządu (domeny). Ten algorytm jest skomplikowany i wymaga użycia komputera, co sprawia, że nie nadaje się do praktycznego

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

zastosowania klinicznego. 5-poziomowa ocena każdej pozycji jest ustalana na podstawie tego, czy lekarz chce wzmocnić leczenie, biorąc pod uwagę zmianę objawów między ostatnią a bieżącą wizytą. Ocena aktywności choroby odbywa się w oparciu o to jak lekarz leczyłby poszczególne objawy (zasada zamiaru leczenia), na przykład narządy/elementy z aktywną chorobą są oceniane zgodnie z dawką leków immunosupresyjnych czy kortykosteroidów potrzebną do leczenia choroby (dawki wysokie vs niższe) lub czy wystarczy leczenie objawowe. Dlatego BILAG nie zawsze ocenia aktywność tocznia podczas bieżącej wizyty. Różnice między klasycznym BILAG i BILAG 2004 podsumowuje Tabela 89. Ogólnie, wskaźnik BILAG-2004 bardziej czule odzwierciedla zmiany aktywności choroby i raportuje mniej fałszywie dodatnich aktywności choroby niż klasyczny wskaźnik BILAG. Starsze badania kliniczne wykorzystywały klasyczny BILAG jako punkt końcowy, natomiast nowsze badania kliniczne wykorzystywały BILAG-2004, co mogło w pewnym stopniu wpłynąć na wynik. Dlatego należy zwracać uwagę na rodzaj wskaźnika BILAG użytego w badaniach klinicznych (Ohmura 2021).

Tabela 88. Kwestionariusz wskaźnika BILAG-2004 (Yee 2009, Petri 1999).

Uszkodzenie	Definicja	Punktacja
1. Ogólnoustrojowe	Gorączka: udokumentowana > 37,5°C	
	Utrata masy ciała -- niekontrolowana >5%	
	Powiększenie węzłów chłonnych/ powiększenie śledziony	
	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 układuowego- ciężkie	
	Zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej/postać pęcherzowa tocznia rumieniowatego układuowego- łagodne	
	Zapalenie naczyń skórnych/zakrzepica	
	Guzowate zapalenie naczyń	
	Łysienie- ciężkie	
	Łysienie- łagodne	
Rumień okołopaznokciowy/odmrożenie		
Wylewy krwawe		
3. Neuropsychiatryczne	Jałowe zapalenie opon mózgowych	

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Uszkodzenie	Definicja	Punktacja
	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	
	Zapalenie mięśnia sercowego – łagodne	
	Zapalenie mięśnia sercowego/zapalenie wsierdza + niewydolność serca	
	Nowa dysfunkcja zastawek	
	Arytmia	
5.	Sercowo-oddechowe	
	Zapalenie opłucnej/zapalenie wsierdza	
	Tamponada serca	
	Wysięk opłucnowy z dusznościami	
	Krwotok płucny/zapalenie naczyń krwionośnych	
	Śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych/zapalenie płuc	

Uszkodzenie	Definicja	Punktacja	
6.	Żołądkowo-jelitowe	Zespół kurczącego się płuca	
		Zapalenie aorty	
		Zapalenie tętnic wieńcowych	
		Toczniowe zapalenie otrzewnej (<i>Lupus peritonitis</i>)	
		Wodobrzusze	
		Toczniowe zapalenie jelit/zapalenie okrężnicy (<i>Lupus enteritis/colitis</i>)	
		Nieprawidłowe wchłanianie	
		Enteropatia z utratą białka	
		Rzekoma niedrożność jelit	
		Toczniowe zapalenie wątroby (<i>Lupus hepatitis</i>)	
		Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego	
		Zapalenie oczodołów/zapalenie mięśni/ wytrzeszcz oczu	
7.	Oczne	Zapalenie rogówki – ciężkie	
		Zapalenie rogówki – łagodne	
		Zapalenie tęczęwki	
		Zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej/zapalenie naczyń siatkówki – ciężkie	
		Zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej/zapalenie naczyń siatkówki – łagodne	
		Zapalenie nadtwardówki	
		Zapalenie odcinka twardówki – ciężkie	
		Zapalenie odcinka twardówki - łagodne	
		Choroba zarostowa naczyń siatkówki/naczyniówki	
		Pojedyncze ogniska typu kłębków waty (ciała cytoidalne) (ang. <i>Isolated cotton-wool spots (cytoid bodies)</i>)	
		Zapalenie nerwu wzrokowego	
		Niedokrwienna przednia neuropatia nerwu ocznego	
8.	Nerkowe	Ciśnienie skurczowe krwi (mm Hg)	Ocena []
		Ciśnienie rozkurczowe krwi (mm Hg)	Ocena []
		Nadciśnienie tętnicze	Tak/Nie
		Bagnet analizy chemicznej moczu (+ = 1, ++ = 2, +++ = 3)	[]
		Wydalenie albumin w moczu mg/mmol	[]
		Wydalenie białka z moczem mg/mmol	[]
		Wydalenie białka z moczem 24 h (g) ocena	[]
Zespół nerczycowy	Tak/Nie		

Uszkodzenie	Definicja	Punktacja
9. Hematologiczne	Poziom kreatyniny (osocze/surowica) $\mu\text{mol/l}$	[]
	GFR (<i>calculated</i>) ml/min/1,73 m^2	[]
	Aktywny osad moczu	Tak/Nie
	Hemoglobina (g/dl) ocena	Ocena []
	Liczba białych krwinek ($\times 10^9/\text{l}$) ocena	Ocena []
	Liczba neutrofilii ($\times 10^9/\text{l}$) ocena	Ocena []
	Liczba limfocytów ($\times 10^9/\text{l}$) ocena	Ocena []
	Liczba płytek krwi ($\times 10^9/\text{l}$) 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.

Tabela 89. Główne różnice pomiędzy klasycznym wskaźnikiem BILAG i zmodyfikowanym wskaźnikiem BILAG-2004 (*Ohmura 2021*).

Domena	Różnica
1.	Ogółem, domena zapalenia naczyń została usunięta (przeniesiona do innych domen) i dodano domeny żołądkowo-jelitowe i oczne
2.	W klasycznym wskaźniku BILAG kiedy cechy składające się na wynik A uległy poprawie wpływały na wynik C, a we wskaźniku BILAG-2004 wpływają na wynik B
Ogólnoustrojowe	Zmęczenie/złe samopoczucie/osłabienie zostały usunięte w BILAG-2004
Skórno-śluzowe	Opuchnięte palce, sklerodaktylia, kalcynozy i teleangiektazje zostały usunięte w BILAG-2004.
Neuropsychiatryczne	Udar, organiczne choroby depresyjne i epizodyczne migrenowe bóle głowy zostały usunięte w BILAG-2004
Mięśniowo-szkieletowe	Każde zapalenie mięśni zostało zaklasyfikowane do kategorii A w klasycznym wskaźniku BILAG, ale w BILAG-2004 tylko ciężkie zapalenie mięśni zostało zaklasyfikowane do kategorii A, a łagodne zapalenie mięśni do kategorii B
Sercowo-oddechowe	Usunięto objawy, takie jak ból opłucno-osierdziowy, duszność lub łagodny lub nawracający ból w klatce piersiowej Niewydolność serca lub objawowy wysięk plus 2 inne kryteria lub 4 kryteria były konieczne dla kategorii A w klasycznym indeksie BILAG, a w BILAG-2004 tylko 1 kryterium było wystarczające dla kryteriów kategorii A
Żołądkowo-jelitowe	Zapalenie otrzewnej, zapalenie jelit, enteropatia z utratą białka, rzekoma niedrożność jelit, zapalenie wątroby, ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego i ostre zapalenie trzustki zostały nowo włączone do BILAG-2004
Oczne	Zapalenie oczodołu, zapalenie rogówki, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadwzrostki i zapalenie twardówki zostały nowo włączone w BILAG-2004
Nerkowe	Bez większych zmian
Hematologiczne	W BILAG-2004 usunięto hematologiczny krążący antykoagulant i dodano TTP Kryteria w kategorii B zostały zmienione w następujący sposób: WBC <2500 i $\geq 1000-1900$, hemoglobina <11 i $\geq 8-8,9$, PLT <150 i $\geq 25-49$

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

13.4.6.3 Porównanie wskaźnika SLEDAI-2K i BILAG-2004

Wskaźnik SLEDAI-2K ocenia aktywność choroby na podstawie obecności lub braku 24 objawów/elementów, natomiast wskaźnik BILAG-2004 jest bardziej skomplikowany i ocenia aktywność choroby w 97 elementach w oparciu o to, jak lekarz leczyłby dany objaw (zasada zamiaru leczenia). Poniższa tabela podsumowuje obydwa wskaźniki - ich podobieństwa i różnice. Zarówno wyniki SLEDAI-2K, jak i BILAG-2004 korelują z uszkodzeniem narządów i ryzykiem zgonu - wyższe wyniki są istotnie związane ze zwiększonym ryzykiem uszkodzenia narządów i ryzykiem zgonu. Przede wszystkim wskaźnik BILAG różni się od SLEDAI tym, że może ocenić aktywność każdego narządu, podczas gdy SLEDAI wyraża ogólną aktywność choroby przez całkowity wynik (*Ohmura 2021, Ceccarelli 2015*).

Tabela 90. Porównanie wskaźników SLEDAI-2K i BILAG-2004 (*Gordon 2018, Mikdashi 2015, Keeling 2018, Ceccarelli 2015, Isenberg 2005*).

	SLEDAI-2K	BILAG-2004
Ogólny opis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena 24 ważonych deskryptorów choroby (16 klinicznych, 8 laboratoryjnych), w 9 układach narządów ▪ Obecność objawu jest rejestrowana, jeśli jest obecna w ciągu ostatnich 10 lub 30 dni (30-dniowy okres) ▪ Suma odpowiada aktywności choroby ▪ ≥ 4 punktowa zmiana wyniku jest uważana za klinicznie istotną ▪ Obecność objawów w różnych układach narządów nie są ważne jednakowo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocenia aktywność choroby w 9 systemach, obejmujących 97 pozycji, na podstawie intencji leczenia ▪ Każdemu narządowi przypisywana jest ocena od A do E w zależności od aktywności choroby A: najbardziej aktywna choroba, wymagająca leków immunosupresyjnych i/lub prednizolon >20 mg/dobę lub wysokich dawek leków przeciwzkrzepowych; B: aktywność umiarkowana, leki immunosupresyjne o niższej dawce (np. <20 mg prednizolon) i/lub inne specyficzne leki; C: łagodna, stabilna choroba, wymagająca jedynie leczenia objawowego; D: wcześniejsza aktywność, obecnie nieaktywne; E: brak wcześniejszej aktywności ▪ Ocenia aktywność choroby w ciągu poprzednich 30 dni: 0 = brak 1 = poprawa 2 = to samo 3 = gorzej 4 = nowy ▪ Wszystkim objawom w różnych układach narządów przypisuje się równą wagę
Zalety	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niezawodny, obowiązujący, wrażliwy i reagujący na zmiany w czasie ▪ Praktyczny (najczęściej stosowany do celów klinicznych i badawczych) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Duża liczba elementów, co czyni go najbardziej wszechstronnym narzędziem ▪ Uwzględnia aktywność i nasilenie choroby ▪ Ocenia poprawę/pogorszenie choroby ▪ Wykazuje aktywność w poszczególnych narządach/układach
Wady	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie rejestruje poprawy lub pogorszenia się wskaźników choroby- tylko obecność/brak elementu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Formalne szkolenie jest niezbędne dla optymalnej oceny

SLEDAI-2K	BILAG-2004
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie umożliwia oceny nasilenia/ciężkości objawów w obrębie układu narządów 	
Korelacja z punktami końcowymi <ul style="list-style-type: none"> ▪ Poważne ryzyko uszkodzenia związane z wyższym wynikiem SLEDAI 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wynik BILAG może przewidywać ryzyko uszkodzenia narządów i śmiertelności podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji

13.4.7 Ocena stopnia ciężkości choroby z wykorzystaniem wskaźników SLEDAI-2K i BILAG-2004

Poziom aktywności choroby jest również używany do określenia ciężkości TRU z określonymi kryteriami (zdefiniowanymi przez wyniki SLEDAI-2K lub BILAG) stosowanymi do zdefiniowania łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej choroby (przedstawiono w poniższej tabeli). Przyjmuje się, że pacjenci z umiarkowanym TRU to osoby uzyskujące wynik SLEDAI-2K ≥ 6 lub wynik ≥ 2 BILAG B. Dodatkowo istnieje możliwość wyróżnienia „klinicznego SLEDAI-2K”, czyli wyniku oceny SLEDAI-2K bez uwzględniania punktów związanych z jakimikolwiek wynikami badania moczu lub badań laboratoryjnych (w tym pomiarami immunologicznymi) tj. obejmuje punkty z następujących elementów klinicznych: zapalenie stawów, zapalenie mięśni, wysypka, łysienie, owrzodzenie błony śluzowej, zapalenie opłucnej, zapalenie osierdzia lub zapalenie naczyń i nieobejmujący punktów przypisanych gorączce (jak ból głowy i organiczny zespół mózgowy). Przyjmuje się, że pacjenci z umiarkowanym TRU to osoby uzyskujące wynik klinicznego SLEDAI-2K ≥ 4 (*Morand 2020*). Wyniki SLEDAI-2K i BILAG można również wykorzystać do określenia nasilenia zaostrzeń choroby (*Gordon 2018*).

Tabela 91. Definicje nasilenia choroby SLEDAI-2K i BILAG-2004 (*Gordon 2018*).

Skala	Łagodna	Umiarkowana	Ciężka
Opis kliniczny	Klinicznie stabilny toczeń bez zagrażającego życiu zajęciu narządu, objawiający się głównie zapaleniem stawów, zmianami śluzówkowo-skórnymi i łagodnym zapaleniem opłucnej	Poważne objawy, które nielezione spowodowałyby znaczne przewlekłe blizny	Choroba zagrażająca poważnym uszkodzeniem narządów lub życiu
Wynik SLEDAI-2K	<6	6-12	>12
Wynik BILAG	wynik 1 BILAG B	wynik ≥ 2 BILAG B	wynik ≥ 1 BILAG A

13.4.8 Ocena odpowiedzi na leczenie BICLA (BILAG-Based Composite Lupus Assessment) i SRI4 (SLE responder index)

Pomiary zmian wyników wskaźników SLEDAI i BILAG często były wykorzystywane do oceny efektywności leków w badaniach klinicznych, jednak rzadko kiedy kończyły się sukcesem (*Merrill 2018, Mahieu 2016, Ohmura 2021*). Ponadto uznano również, że zmniejszenie ogólnej aktywności choroby nie powinno być kompensowane pogorszeniem w żadnym konkretnym układzie narządów. Dlatego stosowanie pojedynczego wskaźnika uważa się za niewystarczające do pełnego uchwycenia efektu terapeutycznego (*EMA 2015*).

W związku z tym do oceny ogólnej aktywności choroby u pacjentów z TRU wykorzystuje się odpowiedź **BICLA (BILAG-Based Composite Lupus Assessment)** i odpowiedź **SRI4 (SLE responder index)**, które są zwalidowanymi, złożonymi punktami końcowymi. Obie oceniają poprawę ogólnej aktywności choroby w każdym zaangażowanym układzie narządów i brak jednoczesnego pogorszenia w innych układach narządów, jednak w inny sposób. Definicje odpowiedzi SRI4 i BICLA prezentuje poniższa tabela.

Tabela 92. Odpowiedzi SRI4 i BICLA, złożone oceny aktywności choroby TRU stosowane do oceny skuteczności leczenia w badaniach klinicznych* (*Ohmura 2021, Morand 2020, Ceccarelli 2015*).

	Kryteria SRI4 [^]	Kryteria BICLA [^]
Stosowany wskaźnik	SLEDAI-2K	BILAG
Definicja odpowiedzi	16. ≥ 4 punktowa redukcja całkowitego wyniku SLEDAI [†] względem wartości początkowej 17. Brak nowych ciężkich objawów choroby (BILAG-2004 A) lub ≤ 1 nowy punkt za umiarkowane objawy (BILAG-2004 B) 18. Brak pogorszenia objawów w kwestionariuszu PGA w stosunku do wartości początkowej ($\leq 10\%$ lub $\leq 0,3$ punktu)	1. Poprawa we wszystkich układach narządów, które wyjściowo uzyskały punktację A lub B (≥ 1 stopień poprawy; wszystkie wyjściowe wyniki A poprawiły się do B/C/D, a wszystkie wyniki B poprawiły się do C lub D) 2. Brak pogorszenia objawów ze strony pozostałych narządów (brak nowej oceny BILAG-2004 A lub ≤ 1 nowa ocena B) 3. Brak pogorszenia objawów mierzony kwestionariuszem SLEDAI-2K w stosunku do wartości początkowej 4. Brak istotnego pogorszenia objawów w kwestionariuszu PGA ($\leq 10\%$ pogorszenie lub $\leq 0,3$ punktu) 5. Brak niepowodzenia leczenia (rozpoczęcie leczenia spoza protokołu, nowe lub zwiększone dawki leków immunosupresyjnych i antymalarycznych, zwiększone dawki kortykosteroidów pozajelitowych, lub przedwczesne przerwanie leczenia)
Cechy skali	Binarna (odpowiedź lub brak odpowiedzi na leczenie) Odwieczna wszystko albo nic: do zmiany punktacji SLEDAI-2K wymagane jest całkowite ustąpienie	Binarna (odpowiedź lub brak odpowiedzi na leczenie) Dzięki BILAG-2004 jest w stanie wychwycić częściową poprawę/pogorszenie objawów

Kryteria SRI4 [^]	Kryteria BICLA [^]
objawów; dlatego też SRI4 nie jest w stanie wyłapać stopniowej poprawy	
Przypisuje różną wagę objawom pochodzącym z różnych narządów (stosowana skala od 1 do 8 punktów)	przypisuje taką samą wagę objawom pochodzącym z różnych narządów
	BILAG-2004 jest bardziej wrażliwy niż SLEDAI; uwzględnia tylko objawy, które wynikają z aktywności TRU
SLEDAI-2K uwzględnia parametry serologiczne	BILAG-2004 nie uwzględnia parametrów serologicznych

* istnieją niewielkie różnice w definicjach punktów końcowych SRI i BICLA w badaniach klinicznych, w tym w badaniach dla anifrolumabu;

[^] aby uznać pacjenta za wykazującego odpowiedź wszystkie kryteria muszą zostać spełnione;

† w oryginalnej ocenie punktacji SRI wykorzystano wyniki wskaźnika SELENA-SLEDAI, jednak można również użyć punktacji SLEDAI-2K.

Odpowiedź SRI4 opiera się na poprawie wyniku SLEDAI w celu wykazania zmniejszenia aktywności choroby, przy jednoczesnym zapewnieniu braku pogorszenia choroby, zgodnie z oceną BILAG i PGA (Ceccarelli 2015). Natomiast odpowiedź BICLA opiera się na poprawie wyniku BILAG, wykazując zmniejszoną aktywność choroby, przy jednoczesnym zapewnieniu braku pogorszenia się choroby ocenianej przez różne domeny ocenianych narządów wg BILAG, SLEDAI i PGA (Ceccarelli 2015). Te złożone punkty końcowe są bardziej restrykcyjne niż ich poszczególne elementy; mogą być lepsze w wykazaniu małych klinicznie istotnych odpowiedzi, które są istotne dla pacjenta w tej wysoce złożonej chorobie (Merrill 2018, Mahieu 2016). Jednak liczba udanych badań, w których wykorzystano którykolwiek z punktów końcowych, pozostaje niska (Ohmura 2021). W badaniach klinicznych wykorzystuje się również ocenę odpowiedzi SRI5, SRI6, SRI7 i SRI8, które są definiowane podobnie do odpowiedzi SRI4 z wyjątkiem oceny zmniejszenia wyniku SLEDAI-2K, który dla tych odpowiedzi wynosi odpowiedni ≥ 5 , ≥ 6 , ≥ 7 i ≥ 8 punktów (Morand 2020).

Chociaż BICLA i SRI4 zawierają instrumenty BILAG i SLEDAI-2K do pomiaru aktywności choroby TRU, wykorzystują różne systemy punktacji do uchwycenia ogólnych wyników leczenia pacjenta, co oznacza, że oba parametry mogą różnić się zdolnością wykrywania odpowiedzi na leczenie.

Na wynik SRI4 największy wpływ ma wynik SLEDAI-2K, który odzwierciedla odpowiedź „wszystko albo nic” i różne układy narządów nie są ważone jednakowo. Aby uzyskać odpowiedź, wymagane jest całkowite ustąpienie wystarczającej liczby objawów klinicznych występujących na początku badania, aby uzyskać zmniejszenie wyniku SLEDAI-2K o ≥ 4 punkty (Merrill 2018).

W przeciwieństwie do tego, punkt końcowy BICLA jest oparty głównie na wyniku BILAG, który może uchwycić ważną częściową poprawę w układach narządów i w różnym układach narządów przypisuje się równą wagę. Aby uzyskać odpowiedź, konieczna jest poprawa w stosunku do wartości początkowej we wszystkich zajętych układach narządów.

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Charakterystyki BICLA i SRI4 determinują prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi:

- Niektóre objawy rejestrowane we wskaźniku BILAG nie są oceniane we wskaźniku SLEDAI-2K (np. obrzęk naczynioruchowy i zapalenie pochewek ścięgnistych); wskaźnik SLEDAI-2K ocenia objawy immunologiczne (anty-nDNA, niska aktywność dopełniacza), które nie są oceniane w BILAG-2004;
- Duża liczba początkowych objawów w ocenie BILAG-2004 może utrudnić pacjentowi uzyskanie odpowiedzi BICLA (ponieważ do uzyskania odpowiedzi wymagana jest klinicznie istotna poprawa we wszystkich zarejestrowanych na początku objawach), ale może zwiększyć prawdopodobieństwo ustąpienia wystarczającej liczby objawów, aby uzyskać minimalny 4-punktowy prób SLEDAI-2K dla odpowiedzi SRI;
- Większe nasilenie konkretnego objawu (np. wysypka czy zapalenie stawów) może utrudnić osiągnięcie całkowitego ustąpienia wg SLEDAI-2K i uzyskanie odpowiedzi SRI4, niż osiągnięcie klinicznie istotnej poprawy wg BILAG (z A do B/C/D lub B do C/D) i uzyskanie odpowiedzi BICLA.

Aktualnie brak jest jednego punktu końcowego, który zawierałby wszystkie rodzaje odpowiedzi oceniającej aktywność TRU. W badaniu mającym na celu ocenę, które miary wyników stosowane w badaniach klinicznych najlepiej odzwierciedlają ocenę medyczną, autorzy doszli do wniosku, że SRI4 może być czuły w wykrywaniu klinicznie istotnej poprawy, zwłaszcza u pacjentów z zajętymi wieloma narządami, ale BICLA może być bardziej specyficzny dla identyfikacji pacjentów z większą zmianą aktywności choroby. W przypadkach, w których SRI4 i BICLA były rozbieżne, autorzy przypisali to faktowi, że BICLA wymaga tylko częściowej poprawy, ale we wszystkich narządach, podczas gdy SRI4 wymaga pełnej poprawy w niektórych objawach, ale niekoniecznie we wszystkich narządach (*Thanou 2014*).

Korelacja między odpowiedzią SRI4 i BICLA a wynikami klinicznymi

Wyższe wyniki SLEDAI i BILAG korelują ze zwiększonym ryzykiem uszkodzeń narządów i zgonu, poprawa tych wyników, jak przedstawiono w ocenie SRI4 i BICLA, powinna przełożyć się na poprawę wyników. Brakuje jednak badań oceniających korelację między tymi złożonymi ocenami a uszkodzeniem narządów/śmiertelnością (*Keeling 2018*).

13.4.9 Inne miary oceny aktywności TRU

13.4.9.1 Ogólna ocena przez lekarza PGA (*Physician Global Assessment*)

Ogólna ocena przez lekarza **PGA (*Physician Global Assessment*)** nie jest wskaźnikiem aktywności, jest jednym z markerów aktywności choroby wszechstronnie ocenianym przez lekarza prowadzącego i może być najbardziej kompleksowym wskaźnikiem aktywności choroby (np. PGA można ocenić zmęczenie, objaw nie uwzględniany w SLEDAI i BILAG). Obecnie stosuje się 3-punktową skalę (wizualny wynik analogowy), która odzwierciedla ocenę lekarza dotyczącą ogólnej aktywności TRU. Wynik 0 odzwierciedla brak aktywności choroby w poprzednim okresie czasie, a 3 oznacza najpoważniejszą chorobę, jaką kiedykolwiek zaobserwowano u wszystkich pacjentów z TRU. PGA jest jedną z pozycji wielu wskaźników oceny aktywności TRU, takich jak SRI, BICLA i LLDAS (*Ohmura 2021, Mikdashi 2015, Ceccarelli 2015*).

13.4.9.2 Wskaźnik CLASI (*Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index*)

Wskaźnik **CLASI (*Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index*)** służy do oceny i rejestrowania aktywności i przewlekłego występowania objawów skórnych. Aktywność wyraża się jako sumę wartości uzyskanych w ocenie stopnia nasilenia rumienia, łuski/hipertrofii, zajęcia błon śluzowych, ostrego wypadania włosów lub łysienia niebliznowaciejącego; rozległość i umiejscowienie tych zmian muszą być oceniane jednocześnie. Potrzebne są dalsze badania, celem oceny zastosowania wskaźnika CLASI u chorych na TRU (*Ceccarelli 2015*). Aktywność choroby mierzona za pomocą wskaźnika aktywności CLASI przyjmuje całkowity wynik od 0 do 70, przy czym wyższe wyniki wskazują na cięższą chorobę skóry. CLASI może być stosowany do kategoryzacji pacjentów według grup nasilenia, przy czym wyniki aktywności wynoszące 0-9 wskazują na łagodną chorobę, 10-20 wskazują na umiarkowaną chorobę, a 21-70 wskazują na ciężką chorobę. Jest to również przydatne narzędzie do określania, czy pacjenci zareagowali na leczenie, ponieważ pacjenci, u których nastąpiła kliniczna poprawa, mieli średnio 3-punktowy lub 18% spadek w wynikach aktywności CLASI (*Klein 2011*). Jednak analiza przeprowadzona w opracowaniu *Klein 2011* sugeruje, że odsetek prawidłowo sklasyfikowanych pacjentów można zoptymalizować, stosując 4-punktowy lub 20% spadek wyniku aktywności CLASI w celu zidentyfikowania poprawy.

13.4.9.3 Stan niskiej aktywności choroby LLDAS (*Lupus Low Disease Activity State*)

LLDAS (stan niskiej aktywności choroby) nie jest wskaźnikiem aktywności choroby, ale może być stosowany jako jeden z punktów końcowych w badaniach klinicznych. LLDAS definiuje się jako spełniający wszystkie z następujących 5 punktów, na które składają się aktywność choroby i leki immunosupresyjne:

1. SLEDAI-2K ≤ 4 , bez aktywności w głównych układach narządów (nerki, OUN, układ sercowo-płucny, zapalenie naczyń lub gorączka) i bez niedokrwistości hemolitycznej lub aktywności żołądkowo-jelitowej;
2. Brak nowych cech aktywności choroby tocznia w porównaniu z poprzednią oceną;
3. SELENA-SLEDAI PGA ≤ 1 ;
4. Aktualna dawka prednizolonu (lub jego odpowiednika) $\leq 7,5$ mg na dobę;
5. Dobrze tolerowane standardowe dawki podtrzymujące leków immunosupresyjnych i zatwierdzonych leków biologicznych, z wyłączeniem leków będących w fazie badań.

Uzyskanie LLDAS może być celem leczenia TRU (T2T, z ang. *treat to target*), a uzyskanie LLDAS wiąże się z istotną ochroną przed zaostrzeniem i uszkodzeniem narastającym (*Ohmura 2021*).

13.4.9.4 SDI (*SLICC/ACR damage index*)

Wskaźnik SDI został opracowany w celu oceny nieodwracalnych uszkodzeń u pacjentów z TRU niezależnie od ich przyczyny (tj. aktywność TRU, leczenie, choroby współistniejące), ale występujących już po zdiagnozowaniu choroby. Uszkodzenie to definiowane jest jako cecha kliniczna, która jest stale obecna przez co najmniej 6 miesięcy. Uszkodzenia te są zdefiniowane dla 12 grup objawów dotyczących (w nawisach podano zakres punktów możliwych do uzyskania w każdej z nich): naczyń obwodowych (0-5), wzroku (0-2), objawów neuropsychiatrycznych (0-6), nerek (0-3), płuc (0-5), skóry (0-3), układów sercowo-naczyniowego (0-6), pokarmowego (0-6), mięśniowo-szkieletowego (0-7), hormonalnego (cukrzycy; 0-1), płciowego (0-1) oraz dla wystąpienia nowotworów złośliwych (0-2). Ponadto niektóre nieodwracalne zdarzenia np. zawał mięśnia sercowego lub udar naczyniowy mózgu, zaliczane są do uszkodzeń już w momencie ich wystąpienia. Uszkodzenia mogą być stałe w czasie lub narastać, teoretycznie do maksymalnej wartości 47 punktów (*Morand 2020, Gladman 1997*). Dodatkowo, wskaźnik SDI pozwala na określenie przyszłej śmiertelności pacjentów z TRU. Przykładowo, ciągu 10 lat od choroby zmarło 25% pacjentów z toczeniem, którzy mieli uszkodzenia podczas pierwszej oceny w porównaniu do jedynie 7,3% chorych, którzy nie mieli wcześniej uszkodzeń (*Ghazali 2018*).

13.4.10 Kryteria kwalifikacyjne TRU wg ACR z 1997 r.

W 1997 r. eksperci ACR zmodyfikowali kryteria kwalifikacyjne TRU opracowane w 1982 r. przez tą samą organizację¹ (Smith 1999, Hochberg 1997).

Kryteria obejmują 11 domen (zarówno klinicznych, jak i immunologicznych), a do pewnego rozpoznania konieczne jest spełnienie ≥ 4 kryteriów (Smith 1999, Hochberg 1997).

Oszacowano, że kryteria te mają 85% czułość i 98% swoistość dla klasyfikowania pacjentów jako mających TRU (Magallares 2021).

Tabela 93. Kryteria kwalifikacyjne TRU wg ACR z 1997 r. (Smith 1999, Hochberg 1997).

Objaw	Definicja
rumień na twarzy	<ul style="list-style-type: none"> stały rumień płaski lub lekko uniesiony, umiejscowiony na policzkach i grzbiecie nosa, nieprzekraczający bruzd nosowo-wargowych
rumień krążkowy	<ul style="list-style-type: none"> zmiany rumieniowate, lekko wzniesione z przylegającym rogowaceniem, łuszczeniem i zaccopowaniem mieszków; w starszych zmianach może się pojawić zanikowe bliznowacenie
nadwrażliwość na światło słoneczne	<ul style="list-style-type: none"> osutka w wyniku nietypowej reakcji na światło słoneczne, stwierdzana przez lekarza lub zgłaszana przez chorego
owrzodzenia w jamie ustnej	<ul style="list-style-type: none"> owrzodzenia w jamie ustnej lub gardle, zwykle niebolesne, stwierdzane przez lekarza
zapalenie stawów bez nadżerek	<ul style="list-style-type: none"> zajęcie ≥ 2 stawów obwodowych, charakteryzujące się bolesnością, obrzękiem lub wysiękiem
zapalenie opłucnej lub osierdzia	<ul style="list-style-type: none"> zapalenie opłucnej: ból opłucnowy w wywiadzie lub tarcie opłucnowe stwierdzone przez lekarza, lub wysięk w jamie opłucnej, lub zapalenie osierdzia: udokumentowane na podstawie zmian w EKG lub tarcia osierdziowego, lub obecności wysięku w jamie osierdzia
zmiany w nerkach	<ul style="list-style-type: none"> utrzymujący się białkomocz $>0,5$ g/d lub $>3+$, jeśli nie przeprowadzono oceny ilościowej, lub wałeczki w moczu- erytrocytowe, hemoglobinowe, ziarniste, nabłonkowe lub mieszane
zmiany w układzie nerwowym	<ul style="list-style-type: none"> napady drgawek- bez innej przyczyny, takiej jak leki, zaburzenia metaboliczne (np. mocznica, kwasica ketonowa) lub elektrolitowe, lub zaburzenia psychiczne- bez innej przyczyny, takiej jak leki, zaburzenia metaboliczne (np. mocznica, kwasica ketonowa) lub elektrolitowe
zaburzenia hematologiczne	<ul style="list-style-type: none"> niedokrwistość hemolityczna z retikulocytozą lub leukopenia $<4000/\mu\text{l}$ stwierdzana ≥ 2-krotnie lub limfopenia $<1500/\mu\text{l}$ stwierdzana ≥ 2-krotnie lub małopłytkowość $<100\ 000/\mu\text{l}$ bez przyjmowania leków mogących ją spowodować
zaburzenia immunologiczne	<ul style="list-style-type: none"> przeciwciała przeciwko DNA- nieprawidłowe miano przeciwciał reagujących z natywnym DNA lub przeciwciała przeciwko Sm- obecność przeciwciał reagujących z antygenem jądrowym Sm, lub

¹ w literaturze kryteria z 1982 r. oznaczane są jako opracowane przez *American Rheumatism Association* (ARA), które w latach późniejszych zmieniało nazwę na *American College of Rheumatology* (ACR).

Objaw	Definicja
	<ul style="list-style-type: none"> obecność przeciwciał antyfosfolipidowych: przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgM lub IgG, lub antykoagulantu toczeniowego wykrytego metodą standardową, lub fałszywie dodatniego wyniku testu VDRL utrzymującego się przez ≥ 6 miesięcy, potwierdzonego testem immobilizacji krętków
obecność przeciwciał przeciwjądrowych	<ul style="list-style-type: none"> nieprawidłowe miano przeciwciał przeciwjądrowych w badaniu metodą immunofluorescencji pośredniej lub inną odpowiednią metodą w dowolnym czasie, gdy chory nie przyjmował leków mogących wywołać ich wytwarzanie

anty-dsDNA - przeciwciało przeciwko dwuniciowemu kwasowi dezoksyrybonukleinowemu; anti-Smith - przeciwciało Smith'a; Ig - immunoglobulina.

13.4.11 Rozpoznanie TRU wg ACR i EULAR 2019

Zgodnie z kryteriami klasyfikacyjnymi TRU opracowanymi w 2019 r. przez *American College of Rheumatology* (ACR) i *European League Against Rheumatism* (EULAR) rozpoznanie TRU ustala się na podstawie typowych objawów klinicznych oraz wyników badań pomocniczych (Aringer 2019).

Schemat 1. Algorytm rozpoznawania TRU wg ACR i EULAR (Aringer 2019).



Według proponowanego przez ACR i EULAR algorytmu rozpoznawania TRU (przedstawionego powyżej) punktem wyjściowym jest spełnienie chociaż raz kryterium wejściowego, czyli miana przeciwciał przeciwjądrowych $> 1:80$ w teście na ludzkich komórkach nabłonkowych lub dodatni wynik równoważnego testu. Po jego spełnieniu określa się czy pacjent spełnia kryteria dodatkowe (opisane szczegółowo w tabeli poniżej), które zgrupowane są w 7 domenach klinicznych (ogólnoustrojowej, hematologicznej, neuropsychiatrycznej, skórno-śluzówkowej, zapalenia błon surowiczych, mięśniowo-szkieletowej i nerkowej) oraz 3 domenach immunologicznych (dotyczących przeciwciał antyfosfolipidowych, białek

dopełniacza i przeciwciał swoistych dla TRU). W obrębie każdej z domen za spełnienie poszczególnych kryteriów można otrzymać od 2 do 10 punktów, przy czym:

- nie uwzględnia się kryteriów, jeśli inna choroba lepiej wyjaśnia ich występowanie;
- w każdej domenie uwzględnia się tylko kryterium o największej liczbie punktów;
- kryteria nie muszą występować w tym samym czasie;
- wystarczające jest spełnienie kryterium w dowolnym momencie (*Aringer 2019*).

Do zaklasyfikowania pacjenta jako chorego na TRU niezbędne jest więc spełnienie kryterium wejściowego (miana przeciwciał przeciwdądrowych > 1:80 w teście na ludzkich komórkach nabłonkowych lub dodatni wynik równoważnego testu) oraz uzyskanie powyżej 10 punktów w zakresie kryteriów dodatkowych (w tym spełnienie > 1 kryterium klinicznego) (*Aringer 2019*). Oszacowano, że kryteria te mają 96% czułość i 93% specyficzność dla klasyfikowania pacjentów jako mających TRU (*Magallares 2021, Aringer 2019*).

Tabela 94. Dodatkowe kryteria klasyfikacyjne TRU wg ACR i EULAR (*Aringer 2019*).

Domena	Objawy	Punktacja
domeny kliniczne		
ogólnoustrojowa	<ul style="list-style-type: none"> • gorączka > 38,3 °C 	2
hematologiczna	<ul style="list-style-type: none"> • leukopenia (< 4 000/μl) 	3
	<ul style="list-style-type: none"> • małopłytkowość (< 100 000/μl) 	4
	<ul style="list-style-type: none"> • hemoliza autoimmunologiczna- objawy hemolizy takie jak retikulocytoza, niski poziom haptoglobiny, podwyższony poziom bilirubiny pośredniej, podwyższony poziom LDH ORAZ dodatni test Coombsa 	4
neuropsychiatryczna	<ul style="list-style-type: none"> • majaczenie- charakteryzujące się 1) zmianą świadomości lub poziomu pobudzenia z obniżoną zdolnością do koncentracji, 2) rozwojem objawów w ciągu godzin do < 2 dni, 3) fluktuacją objawów w ciągu dnia, 4) albo 4a) ostrą/podostrą zmianą funkcji poznawczych (np. deficyt pamięci lub dezorientacja) lub 4b) zmianą zachowania, nastroju lub afektu (np. niepokój, odwrócenie cyklu snu/czuwanie) 	2
	<ul style="list-style-type: none"> • psychoza- charakteryzująca się 1) urojeniami i/lub omamami bez wglądu i 2) brakiem majaczenia 	3
	<ul style="list-style-type: none"> • drgawki- napad pierwotnie uogólniony lub napad częściowy/ogniskowy 	5
skórno-śluzówkowa	<ul style="list-style-type: none"> • łysienie bez blizn- w ocenie lekarza 	2
	<ul style="list-style-type: none"> • owrzodzenie w jamie ustnej- w ocenie lekarza 	2
	<ul style="list-style-type: none"> • podostry lub krążkowy toczeń skórny- w ocenie lekarza 	4
	<ul style="list-style-type: none"> • ostry toczeń skórny- wysypka policzkowa lub uogólniona wysypka plamkowo-grudkowa obserwowana przez lekarza 	6

Domena	Objawy	Punktacja
zapalenie błon surowiczych	<ul style="list-style-type: none"> wysięk w jamie opłucnej lub w jamie osierdzia- w badaniach obrazowych (takich jak USG, RTG, TK, MRI) opłucnej lub wysięk lub jedno i drugie 	5
	<ul style="list-style-type: none"> ostre zapalenie osierdzia- stwierdzenie ≥ 2 z następujących: 1) ból w klatce piersiowej w osierdziu (zwykle ostry, nasilający się przy wdechu, łagodzony przez pochylenie do przodu), 2) tarcie osierdziowe, 3) EKG z nowym rozległym uniesieniem odcinka ST lub obniżeniem PR, 4) nowy lub pogorszony wysięk osierdziowy w obrazowaniu (np. USG, RTG, TK, MRI) 	6
zapalenia stawów	<ul style="list-style-type: none"> zapalenie błony maziowej lub bolesność uciskowa w ≥ 2 stawach i sztywność poranna ≥ 30 min 	6
nerkowa	<ul style="list-style-type: none"> białkomocz $> 0,5$ g/24 godz. Lub równoważny stosunek białka do kreatyniny w moczu 	4
	<ul style="list-style-type: none"> biopsja nerki: II lub V klasa toczniowego zapalenia nerek <ul style="list-style-type: none"> II klasa- zmiany mezangialno proliferacyjne (z ang. <i>mesangial proliferative lupus nephritis</i>): czysto mezangialna hiperkomórkowość dowolnego stopnia lub ekspansja macierzy mezangialnej pod mikroskopem świetlnym, z mezangialnym depozytem immunologicznym. Nieliczne izolowane złogi podnabłonkowe lub podśródbłonkowe mogą być uwidocznione przez mikroskopię immunofluorescencyjną lub elektronową, ale nie są widoczne w mikroskopii świetlnej; V klasa- błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek (z ang. <i>membranous lupus nephritis</i>): globalne lub segmentowe podnabłonkowe złogi odpornościowe lub ich następstwa morfologiczne uwidocznione za pomocą mikroskopii świetlnej i immunofluorescencji lub elektronowej, z lub bez zmian mezangialnych 	8
	<ul style="list-style-type: none"> biopsja nerki: III lub IV klasa toczniowego zapalenia nerek <ul style="list-style-type: none"> III klasa- ogniskowe toczniowe zapalenie nerek (z ang. <i>focal lupus nephritis</i>): aktywne lub nieaktywne ogniskowe, segmentowe lub globalne wewnątrzwołniczkowe lub pozawłocznikowe kłębuszkowe zapalenie nerek obejmujące $< 50\%$ wszystkich kłębuszków nerkowych, zwykle z ogniskowymi podśródbłonkowymi złoгами immunologicznymi, z lub bez zmian mezangialnych; IV klasa- rozlane toczniowe zapalenie nerek (z ang. <i>diffuse lupus nephritis</i>): aktywne lub nieaktywne rozlane, odcinkowe lub globalne wewnątrzwołniczkowe lub pozawłocznikowe kłębuszkowe zapalenie nerek obejmujące $\geq 50\%$ wszystkich kłębuszków nerkowych, zazwyczaj z rozszanymi podśródbłonkowymi złoгами immunologicznymi, z lub bez zmian mezangialnych. Ta klasa obejmuje przypadki z rozproszonymi osadami (<i>wire loop</i>), ale z niewielką proliferacją kłębuszkową lub jej brakiem 	10

domeny immunologiczne

przeciwciała antyfosfolipidowe	<ul style="list-style-type: none"> antykaroliolipinowe (IgA, IgG lub IgM) w średnim lub dużym mianie (> 40 U APL/GPL/MPL lub > 99 centyla) lub przeciwko β_2-glikoproteinie I (β_2GPI w klasie IgA, IgG lub IgM) lub antykoagulant toczniowy 	2
układ dopełniacza	<ul style="list-style-type: none"> małe stężenie C3 lub C4 (poniżej DGN) 	3
	<ul style="list-style-type: none"> małe stężenie C3 i C4 (poniżej DGN) 	4
swoiste autoprzeciwciała	<ul style="list-style-type: none"> anty-dsDNA lub anty-Sm 	6

anty-dsDNA - przeciwciała przeciwko dwuniciowemu kwasowi dezoksyrybonukleinowemu; anty-Sm - przeciwciała Smith'a; Ig - immunoglobulina.

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

Przed wprowadzeniem w 2019 r. wspólnych kryteriów opracowanych przez ACR i EULAR przez wiele lat, od 1997 r. stosowano kryteria opracowane przez ACR, zgodnie z którymi do postawienia pewnego rozpoznania konieczne było spełnienie ≥ 4 kryteriów spośród 11 domen (*Smith 1999, Hochberg 1997*).

13.4.12 Lupus Quality of Life - LupusQoL

Kwestionariusz LupusQoL (ang. *Lupus Quality of Life*) jest standaryzowaną ankietą służącą do mierzenia HRQoL (*McElhone 2007*). Składa się z 34 pytań. Pytania te służą do oceny 8 skal, takich jak: zdrowie fizyczne (ang. *physical health*), ból (ang. *pain*), planowanie (ang. *planning*), relacje intymne (ang. *intimate relationships*), obciążenie innych (ang. *burden to others*), zdrowie emocjonalne (ang. *emotional health*), obraz własnego ciała (ang. *body image*) oraz zmęczenie (ang. *fatigue*). Wynik zawiera się w zakresie 0-100.

Nie odnaleziono informacji o zwalidowanym kwestionariuszu w wersji w języku polskim.

Wyższa punktacja końcowa oznacza lepszą jakość życia.

13.4.13 Klasyfikacja nefropatii toczniowej wg ISN/RPS z 2003 r.

W 2004 r. eksperci *International Society of Nephrology* (ISN) i *Renal Pathology Society* (RPS) ustalili obowiązującą obecnie klasyfikację nefropatii toczniowej. Jest ona modyfikacją klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 1982 roku, ale podano w niej szerszy zakres możliwych do występowania zmian morfologicznych w nerkach (*Butko-Piontecka 2012, Weening 2004*).

Szczegółowo klasyfikację tą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 95. Klasyfikacja nefropatii toczniowej wg ISN/RPS z 2003 r. (*Jakuszko 2014, Butko-Piontecka 2012, Weening 2004*).

Klasa	Charakterystyka
Klasa I	<ul style="list-style-type: none"> minimalne zmiany mezangialne; prawidłowe kłębuszki w LM; mezangialne depozyty immunoglobulin w IF;
Klasa II	<ul style="list-style-type: none"> zmiany mezangialne proliferacyjne: rozplętkowanie komórek mezangium różnego stopnia, przerost macierzy mezangium w LM, złogi immunoglobulin w mezangium, podśródbłonkowe lub podnabłonkowe depozyty obecne w IF lub EM, lecz bez w LM;
Klasa III	<ul style="list-style-type: none"> zmiany ogniskowe: aktywne lub nieaktywne ogniskowe, segmentalne lub globalne wewnętrzne lub zewnętrzne KZN, zajmujące < 50% kłębuszków; typowe złogi podśródbłonkowe ogniskowe, z/bez zmian w mezangium; III (A): zmiany aktywne: ogniskowe proliferacyjne;

Klasa	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • III (A/C): zmiany aktywne i przewlekłe: ogniskowe proliferacyjne i stwardnieniowe;
Klasa IV	<ul style="list-style-type: none"> • zmiany aktywne lub nieaktywne, rozlane, segmentalne, globalne, wewnątrz- lub zewnątrzłóeczkowe KZN, zajmujące > 50% kłębuszków; rozlane podśródbłonkowe złogi immunoglobulin, z/bez zmian w mezangium, segmentalne lub globalne (IV-S lub IV-G); • IV-S (A): zmiany aktywne (rozlane segmentalne proliferacyjne LN); • IV-G (A): zmiany aktywne (rozlane globalne proliferacyjne LN); • IV-S (A/C): zmiany aktywne i przewlekłe (rozlane segmentalne proliferacyjne i stwardniające LN); • IV-G (A/C): zmiany aktywne i przewlekłe (rozlane globalne proliferacyjne i stwardniające LN); • IV-S NP.: przewlekłe nieaktywne zmiany (rozlane segmentalne stwardniające LN); • IV-G NP.: przewlekłe zmiany nieaktywne (rozlane globalne stwardniające LN);
Klasa V	<ul style="list-style-type: none"> • błoniaste KZN: globalne lub segmentalne podnabłonkowe złogi immunoglobulin lub o podobnej morfologii zmiany w LM, IF i EM, z/bez zmianami w mezangium; • zmiany klasy V mogą występować w kombinacjach z III i IV; • mogą występować zmiany zaawansowane, takie jak stwardnienie kłębuszków;
Klasa VI	<ul style="list-style-type: none"> • zaawansowane zmiany sklerotyczne w kłębuszkach; • ponad 90% kłębuszków globalnie stwardniałych, bez cech aktywności.

LM— mikroskop świetlny (z ang. *light microscopy*); IF— mikroskop immunofluorescencyjny (z ang. *immunofluorescent microscope*); EM— mikroskop elektronowy (z ang. *electron microscope*); KZN — kłębuszkowe zapalenie nerek; LN— nefropatia toczniowa (z ang. *lupus nephritis*).

13.5 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 96. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.

<i>Bruce 2020a</i>	<i>Fairley 2020</i>	<i>Koh 2020</i>	<i>Lee 2021</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]			
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]			
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu	SPEŁNIONO Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w bazie danych PROSPERO	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]			
NIE SPEŁNIONO Nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]			
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library (do marca 2021) Nie podano słów kluczowych. Włączano tylko publikacje w języku angielskim. Nie udostępniono przeprowadzonych kwerend.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: MEDLINE, EMBASE, Scopus, CINAHL (1990 do marca 2019). Nie podano słów kluczowych. Włączano tylko publikacje w języku angielskim. Nie udostępniono przeprowadzonych kwerend.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: MEDLINE, EMBASE Dodatkowo przeszukano ClinicalTrials.gov Podano słowa kluczowe i kwerendy. Nie podano informacji o restrykcjach językowych.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Controlled Trials Registry (do sierpnia 2020). Podano słowa kluczowe. Nie podano informacji o restrykcjach językowych.
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]			
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 analityków; kwestie sporne rozstrzygano z udziałem trzeciego analityka.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]			
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Ekstrakcję danych wykonał 1 analityk.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 analityków	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]			
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.
Wyczerpująca charakterystyka badań pierwotnych włączonych do PS [pyt. 8]			
SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

<i>Bruce 2020a</i>	<i>Fairley 2020</i>	<i>Koh 2020</i>	<i>Lee 2021</i>
Przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych badań.	Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań.	Przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych badań.	Nie przedstawiono charakterystyk włączonych badań.
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]			
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o ocenie RoB dla włączonych badań; z uwagi na cel badania (porównanie pośrednie) skoncentrowano się na minimalizacji ryzyka błędów systematycznych wynikających z heterogeniczności badań i na doborze metody porównania pośredniego minimalizującej wspomniane ryzyko.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]			
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]			
SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]			
NIE SPEŁNIONO Nie wykonano analizy wpływu RoB na wyniki.	NIE SPEŁNIONO Nie wykonano analizy wpływu RoB na wyniki.	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]			
NIE SPEŁNIONO Nie przedyskutowano wpływu RoB w poszczególnych badaniach pierwotnych na wyniki (z uwagi na cel badania, tj. porównanie pośrednie, skoncentrowano się na ryzyku błędów systematycznych wynikających z heterogeniczności badań i wybranej metody porównania pośredniego)	NIE SPEŁNIONO Nie przedyskutowano wpływu RoB na wyniki.	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]			
NIE SPEŁNIONO Autorzy nie przedyskutowali heterogeniczności wyników PS wewnątrz ramion porównania pośredniego (ANI vs PBO, belimumab vs PBO).	NIE SPEŁNIONO Autorzy nie przedyskutowali heterogeniczności między włączonymi badaniami.	SPEŁNIONO W większości metaanaliz przeprowadzonych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa anifrolumabu nie stwierdzono różnic między badaniami.	SPEŁNIONO W większości metaanaliz przeprowadzonych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa anifrolumabu nie stwierdzono różnic między badaniami, z wyjątkiem odpowiedzi SRI4, 5 i 6 oraz wycofań z powodu AEs.

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

<i>Bruce 2020a</i>	<i>Fairley 2020</i>	<i>Koh 2020</i>	<i>Lee 2021</i>
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]			
NIE SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]			
SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów, podano źródło finansowania przeglądu.	NIE SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów, nie podano źródeł finansowania przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów i podali informację, że opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych	NIE SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, nie podano źródeł finansowania przeglądu.
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

13.6 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Bruce 2022b (MUSE, TULIP 1&2)	Bruce I N, Furie R A, Morand E F, Manzi S, Tanaka Y, Kalunian K C, Merrill J T, Puzio P, Maho E, Kleoudis C, Albuлесcu M, Hultquist M, Tummala . Concordance and discordance in SLE clinical trial outcome measures: analysis of three anifrolumab phase 2/3 trials. <i>Ann Rheum Dis</i> 2022
Furie 2017 (MUSE)	Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K, Brohawn P, Illei GG, Drappa J, Wang L, Yoo . Anifrolumab, an Anti-Interferon- α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. <i>Arthritis Rheum</i> 2017; 69(2):376-386
Furie 2018 (MUSE)	Furie R, Wang L, Illei G, Drappa . Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Responder Index response is associated with global benefit for patients with SLE. <i>Lupus</i> 2018; 27(6):955-962
Furie 2019 (TULIP-1)	Furie RA, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Kalunian KC, Vital EM, Lawrence Ford T, Gupta R, Hiepe F, Santiago M, Brohawn PZ, Berglind A, Tummala . Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Rheumat</i> 2019; 1(4):e208-e219
Furie 2021 (TULIP 1&2)	Furie R, Morand EF, Askanase AD, Vital EM, Merrill JT, Kalyani RN, Abreu G, Pineda L, Tummala . Anifrolumab reduces flare rates in patients with moderate to severe systemic lupus erythematosus. <i>Lupus</i> 2021; 30(8):1254-1263
Furie 2021a (doniesienie konferencyjne)	Furie R, Morand E, Kalunian K, Psachoulia K, Maho E, Lindholm C, Tummala R. Efficacy of Anifrolumab in Patients with SLE Previously Treated with Biologics: Post Hoc Analysis of Data from 2 Phase 3 Trials [abstract]. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2021; 73 (suppl 10). https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-of-anifrolumab-in-patients-with-sle-previously-treated-with-biologics-post-hoc-analysis-of-data-from-2-phase-3-trials/ . Accessed February 16, 2022.
Jayne 2022 (TULIP-LN1)	Jayne D, Rovin B, Mysler EF, et al. Phase II randomised trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis. <i>Ann Rheum Dis</i> . Published online February 10, 2022:annrheumdis-2021-221478. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221478
Kalunian 2021 (doniesienie konferencyjne)	Kalunian K, Dall'Era M, Furie R, Morand E, Psachoulia K, Maho E, Lindholm C, Tummala R. Anifrolumab Results in Favorable Responses Regardless of SLE Disease Duration: Post Hoc Analysis of Data from 2 Phase 3 Trials [abstract]. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2021; 73 (suppl 10). https://acrabstracts.org/abstract/anifrolumab-results-in-favorable-responses-regardless-of-sle-disease-duration-post-hoc-analysis-of-data-from-2-phase-3-trials/
Kalunian 2022 (doniesienie konferencyjne)	Kalunian KC, Tanaka Y, Hupka I, et al. POS0708 Evaluating the hypersensitivity profile of anifrolumab and the need for preinfusion prophylactic treatment in patients with SLE. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2022;81:634-635.
Manzi 2021 (doniesienie konferencyjne)	Manzi S, Furie R, Morand E, Tanaka Y, Abreu G, Lindholm C, Tummala R. SLE Treatment History and Anifrolumab Efficacy by Baseline Standard Therapies in Patients with SLE from 2 Phase 3 Trials [abstract]. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2021; 73 (suppl 10). https://acrabstracts.org/abstract/sle-treatment-history-and-anifrolumab-efficacy-by-baseline-standard-therapies-in-patients-with-sle-from-2-phase-3-trials/ . Accessed February 16, 2022.
Manzi 2022 (doniesienie konferencyjne)	Manzi S, Lindholm C, Hupka I, et al. OP0282 Impact of anifrolumab on neuropsychiatric manifestations of depression and suicidality in patients with systemic lupus erythematosus. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2022;81:187-188. https://ard.bmj.com/content/81/Suppl_1/187

- Merrill 2018 (MUSE)** Merrill JT, Furie R, Werth VP, Khamashta M, Drappa J, Wang L, Illei G, Tummala . Anifrolumab effects on rash and arthritis: Impact of the type I interferon gene signature in the phase IIb MUSE study in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med* 2018; 5(1)
- Morand 2018 (MUSE)** Morand EF, Trasieva T, Berglind A, Illei GG, Tummala . Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) attainment discriminates responders in a systemic lupus erythematosus trial: post-hoc analysis of the Phase IIb MUSE trial of anifrolumab. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(5):706-713
- Morand 2020 (TULIP-2)** Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, Bae SC, Brohawn PZ, Pineda L, Berglind A, Tummala. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2020; 382(3):211-221
- Morand 2021 (doniesienie konferencyjne)** Morand E, Abreu G, Furie R, Tummala R. Attainment of the Lupus Low Disease Activity State in Response to Anifrolumab in 2 Phase 3 Trials [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/attainment-of-the-lupus-low-disease-activity-state-in-response-to-anifrolumab-in-2-phase-3-trials/>. Accessed February 16, 2022.
- Morand 2022 (TULIP 1&2)** Morand EF, Furie RA, Bruce IN, et al. Efficacy of anifrolumab across organ domains in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: a post-hoc analysis of pooled data from the TULIP-1 and TULIP-2 trials. *The Lancet Rheumatology*. Published online February 2022:S2665991321003179. doi:10.1016/S2665-9913(21)00317-9
- Strand 2022 (TULIP 1&2)** Strand V, O'Quinn S, Furie R A, Morand E F, Kalunian K C, Schwetje E G, Abreu G, Tummala . Clinical meaningfulness of a British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment response in terms of patient-reported outcomes in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a post-hoc analysis of the phase 3 TULIP-1 and TULIP-2 trials of anifrolumab. *The Lancet Rheumatology* 2022; 4(3):e198-e207
- Tummala 2021 (MUSE, TULIP 1&2)** Tummala R, Abreu G, Pineda L, Michaels MA, Kalyani RN, Furie RA, Morand E. Safety profile of anifrolumab in patients with active SLE: an integrated analysis of phase II and III trials. *Lupus Sci Med* 2021; 8(1)
- Van Vollenhoven 2022 (doniesienie konferencyjne)** Van Vollenhoven R, Furie R, Morand EF, et al. POS0709. Sustained BICLA and BILAG organ domain responses in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) receiving anifrolumab in two phase 3 trials. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022;81:635-636.
- Vital 2022 (TULIP 1&2)** Vital E M, Merrill J T, Morand E F, Furie R A, Bruce I N, Tanaka Y, Manzi S, Kalunian K C, Kalyani R N, Streicher K, Abreu G, Tummala . Anifrolumab efficacy and safety by type I interferon gene signature and clinical subgroups in patients with SLE: post hoc analysis of pooled data from two phase III trials. *Ann Rheum Dis* 2022
- Werth 2020 (doniesienie konferencyjne)** Werth V, Furie R, Morand E, Kahlenberg J, Kalyani R, Abreu G, Pineda L, Tummala R. Early and Sustained Reduction in Severity of Skin Disease with Anifrolumab Treatment in Patients with Active SLE Measured by the Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI): Pooled Data from 2 Phase 3 Studies [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/early-and-sustained-reduction-in-severity-of-skin-disease-with-anifrolumab-treatment-in-patients-with-active-sle-measured-by-the-cutaneous-lupus-erythematosus-disease-area-and-severity-index-clasi/>. Accessed February 16, 2022.
- Werth 2022 (doniesienie konferencyjne)** Werth V, Wissmar J, Strömbeck A, et al. POS0367 Improvement of individual mucocutaneous manifestations in patients with systemic lupus erythematosus treated with anifrolumab. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022;81:436-437. https://ard.bmj.com/content/81/Suppl_1/436.2

13.7 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia

- Almquist J, Kuruvilla D, Mai T, Tummala R, White W I, Tang W, Roskos L, Chia Y . Nonlinear Population Pharmacokinetics of Anifrolumab in Healthy Volunteers and Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Pharmacol* 2022
- Chatham WW, Furie R, Saxena A, Brohawn P, Schwetje E, Abreu G, Tummala . Long-Term Safety and Efficacy of Anifrolumab in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Phase II Open-Label Extension Study. *Arthritis Rheum* 2021; 73(5):816-825
- Chia YL, Santiago L, Wang B, Kuruvilla D, Wang S, Tummala R, Roskos . Exposure-response analysis for selection of optimal dosage regimen of anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60(12):5854-5862
- Chia YL, Zhang J, Tummala R, Rouse T, Furie RA, Morand E. Relationship of Anifrolumab Pharmacokinetics With Efficacy and Safety in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2021
- Chia Y L, Tummala R, Mai T H, Rouse T, Streicher K, White W I, Morand E F, Furie R . The Relationship between Anifrolumab Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy in Patients With Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of clinical pharmacology* 2022
- Furie R, Morand EF, Bruce IN, Isenberg D, van Vollenhoven R, Abreu G, Pineda L, Tummala . What Does It Mean to Be a British Isles Lupus Assessment Group-Based Composite Lupus Assessment Responder? Post Hoc Analysis of Two Phase III Trials. *Arthritis Rheum* 2021; 73(11):2059-2068
- Stull D, O'Quinn S, Williams B, Bean S, Schwetje E, Abreu G, Tummala . Causal cascade of direct and indirect effects of anifrolumab on patient-reported outcomes: structural equation modelling of two Phase 3 trials. *Rheumatology (Oxford, England)* 2022
- Tanaka Y, Atsumi T, Okada M, Miyamura T, Ishii T, Nishiyama S, Matsumura R, Hayashi N, Abreu G, Tummala R, Morand EF, Takeuchi . The Efficacy and Safety of Anifrolumab in Japanese Patients With Systemic Lupus Erythematosus: TULIP-2 Subanalysis. *Mod Rheumatol* 2022
- Tanaka Y, Takeuchi T, Okada M, Ishii T, Nakajima H, Kawai S, Nagashima T, Hayashi N, Wang L, Tummala . Safety and tolerability of anifrolumab, a monoclonal antibody targeting type I interferon receptor, in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: A multicenter, phase 2, open-label study. *Mod Rheumatol* 2020; 30(1):101-108
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza farmakokinetyczna na podstawie danych z 4 badań klinicznych w populacji chorych z TRU (*NCT01559090*, *MUSE*, *TULIP-1*, *TULIP-2*) oraz 1 badania 1 fazy w populacji zdrowych ochotników (*NCT02601625*), mająca na celu ocenę wpływu charakterystyki demograficznej i klinicznej pacjentów na farmakokinetykę leku
- Nieprawidłowa interwencja - wszyscy pacjenci rozpoczęli dawkowanie ANI 1000 mg (niezgodne z zalecaną dawką 300 mg), ok 12% otrzymywało dawkę 1000 mg przez cały okres badania, a prawie 58% otrzymało ≥ 10 dawek ANI 1000 mg
- Nieodpowiedni rodzaj badania - analiza farmakokinetyczna na podstawie danych z badania *MUSE*, mająca na celu wyznaczenie zależności odpowiedzi od ekspozycji na leczenie i określenie optymalnego dawkowania anifrolumabu
- Nieodpowiedni rodzaj badania - analiza farmakokinetyczna na podstawie danych z połączonych populacji badań *TULIP-1* oraz *TULIP-2*, mająca na celu wyznaczenie zależności odpowiedzi od ekspozycji na leczenie i określenie optymalnego dawkowania anifrolumabu
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentuje wyniki analizy zależności pomiędzy farmakokinetyką, farmakodynamiką i skutecznością leczenia anifrolumabem w populacji chorych z TRU na podstawie danych z 2 badań RCT (*TULIP-1*, *TULIP-2*).
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentuje wyniki porównujące odpowiedź BICLA vs brak, niezależnie od otrzymanej interwencji w badaniach *TULIP-1* i *TULIP-2*
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentuje wyniki analizy post-hoc z 2 badań RCT (*TULIP-1*, *TULIP-2*), w ramach której zastosowano model (ang. *structural equation modelling*) mający na celu opisanie zależności przyczynowo-skutkowej pomiędzy leczeniem anifrolumabem, aktywnością choroby oraz punktami końcowymi raportowanymi przez pacjentów
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentuje wyniki badania *TULIP-2* dla podgrupy pacjentów z Japonii - podgrupa taka nie była wyróżniana w ramach niniejszej analizy, a pacjenci opisani w publikacji zostali już uwzględnieni w całej populacji badania *TULIP-2*, dlatego nie przedstawiono wyników tej dodatkowej analizy
- Nieodpowiedni rodzaj badania - próba 2 fazy prowadzona w populacji japońskiej, mająca na celu głównie ustalenie optymalnego dawkowania anifrolumabu w tej populacji; w badaniu zalecaną obecnie dawkę 300 mg otrzymało jedynie 5 pacjentów w 1 etapie badania, natomiast wśród 9 chorych, którzy otrzymywali dawkę 300 mg w ramach drugiego etapu badania, jedynie 3 otrzymywało wcześniej dawkę 300 mg (było leczonych stałą dawką w obu etapach)

13.8 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Bruce 2022a** Bruce I N, Golam S, Steenkamp J, Wang P, Worthington E, Desta B, Psachoulia K, Erhardt W, Tummala . Indirect treatment comparison of anifrolumab efficacy versus belimumab in adults with systemic lupus erythematosus. *J Comp Eff Res* 2022; 11(10):765-777
- Fairley 2020** Fairley JL, Oon S, Saracino AM, Nikpour . Management of cutaneous manifestations of lupus erythematosus: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50(1):95-127
- Koh 2020** Koh JWH, Ng CH, Tay S. Biologics targeting type I interferons in SLE: A meta-analysis and systematic review of randomised controlled trials. *Lupus* 2020; 29(14):1845-1853
- Lee 2021** Lee YH, Song G. Anifrolumab for the treatment of active systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anifrolumab zur Behandlung des aktiven systemischen Lupus erythematosus: eine Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien* 2021; 80(10):988-994
- Shamliyan 2017** Shamliyan TA, Dospinescu . Additional Improvements in Clinical Response From Adjuvant Biologic Response Modifiers in Adults With Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus Despite Immunosuppressive Agents: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther* 2017; 39(7):1479-1,506E+51

13.9 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia

- Loncharich M F, Anderson C . Interferon Inhibition for Lupus with Anifrolumab: Critical Appraisal of the Evidence Leading to FDA Approval. *ACR Open Rheumatology* 2022; 4(6):486-491
- Montigny P M, Houssiau F . New Treatment Options in Lupus Nephritis. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* 2022; 70(1)
- Plüß M, Piantoni S, Wincup C, Korsten . Rapid Response of Refractory Systemic Lupus Erythematosus Skin Manifestations to Anifrolumab – A Case-Based Review of Clinical Trial Data Suggesting a Domain-Based Therapeutic Approach. *Journal of Clinical Medicine* 2022; 11(12)
- Sim T M, Ong S J, Mak A, Tay S . Type I Interferons in Systemic Lupus Erythematosus: A Journey from Bench to Bedside. *International Journal of Molecular Sciences* 2022; 23(5)
- Vieitez Frade J, Filipe . Lupus erythematosus: Management of cutaneous manifestations during pregnancy. *Dermatologic Therapy* 2022; 35(6)
- Nieprawidłowa metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego. W pracy zaprezentowano krytyczną ewaluację badań stanowiących podstawę rejestracji anifrolumabu przez FDA. Nie przeprowadzono systematycznego wyszukiwania badań w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia.
- Nieprawidłowa metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego. Publikacja pogładowa, przedstawiająca najważniejsze postępy w leczeniu nefropatii toczniowej. Nie opisano metody wyszukiwania ani kryteriów selekcji opisywanych badań.
- Nieprawidłowa metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego. Przedstawiono opis przypadku pacjentki z TRU z przewagą objawów skórnych, leczonej anifrolumabem, po wcześniejszym nieskutecznym leczeniu innymi lekami. Opis przypadku uzupełniono prezentacją badań klinicznych dla anifrolumabu, które stanowiły podstawę rejestracji tego leku przez FDA i EMA. Nie opisano metody wyszukiwania ani kryteriów selekcji opisywanych badań.
- Nieprawidłowa metodyka – badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego. Publikacja pogładowa, opisująca rozwój terapii biologicznych TRU, hamujących aktywność interferonów typu I. Nie opisano metody wyszukiwania ani kryteriów selekcji opisywanych badań.
- Brak wyników spełniających kryteria włączenia do przeglądu – publikacja prezentuje wyniki przeglądu systematycznego, oceniającego metody leczenia skórnych manifestacji TRU u kobiet w ciąży. W pracy nie uwzględniono żadnych danych dotyczących wyników stosowania anifrolumabu w tak zdefiniowanej populacji, przytoczono jedynie ogólne wnioski z badania *MUSE*.

13.10 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 28 czerwca 2022 roku.

Tabela 97. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	Anifrolumab[nm] OR Anifrolumab[all]	100
2	„Lupus Erythematosus, Systemic”[mh] OR „Lupus Erythematosus”	84326
3	#1 AND #2	88

Tabela 98. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('anifrolumab'/exp OR anifrolumab) AND [embase]/lim	338
2	('lupus erythematosus'/exp OR 'lupus erythematosus') AND [embase]/lim	132563
3	#1 AND #2	301

Tabela 99. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	Anifrolumab	104
2	[mh "Lupus Erythematosus, Systemic"] OR "Lupus Erythematosus"	3117
3	#1 AND #2	91

13.11 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

13.11.1 MUSE

Tabela 100. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania MUSE.

MUSE (NCT01438489; publikacje Bruce 2022b, Furie 2017, Furie 2018, Merrill 2018, Morand 2018, Tummala 2021)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie kliniczne IIb fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	101 w 15 krajach (w tym w Polsce)	Sponsor	MedImmune
Okres obserwacji	52 tygodnie (48 tygodni leczenia + 12 tygodni obserwacji po ostatniej dawce leku)		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że włączenie po 100 pacjentów do każdej z grup umożliwi wykrycie różnicy między grupami rzędu $\geq 20\%$ dla uzyskania odpowiedzi SRI4 w 24 tygodniu, przy założeniu 40% odpowiedzi w grupie placebo, z mocą 88% i dwustronnym poziomem istotności alfa 0,10.		
Analiza statystyczna	<p>Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego oraz drugorzędowych dychotomicznych punktów końcowych przy użyciu modelu regresji logistycznej, z uwzględnieniem dopasowania na czynniki stratyfikacji. Ciągłe punkty końcowe analizowano modelem kowariancji, z uwzględnieniem dopasowania na czynniki stratyfikacji, z istotnymi wartościami początkowymi jako kowariaty.</p> <p>Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego została wykonana w zmodyfikowanej populacji ITT [mITT2] (pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku i mieli wykonane początkowe pomiary skuteczności) oraz zmodyfikowanej subpopulacji ITT [msITT] pacjentów z wysoką ekspresją genu sygnatury genowej IFN w trakcie skryningu (subpopulacja z wysokim poziomem IFN). Wynik badania uznawano za pozytywny, jeśli pierwszorzędowy punkt końcowy był istotny w którejkolwiek z 2 badanych populacji. Błąd I rodzaju był kontrolowany przez zastosowanie testu trendu Cochran-Armitage'a dla wszystkich grup przed przeprowadzeniem porównań dla par między grupą anifrolumabu a placebo, na poziomie istotności 0,10 (2-stronny), w każdej z 2 badanych populacji (zmodyfikowana populacja ITT i subpopulacja z wysokim IFN) dla analizy pierwszorzędowego punktu końcowego. Nie zastosowano korekty dla wielokrotnych pomiarów dla 2 badanych populacji ani innych punktów końcowych</p> <p>Analiza bezpieczeństwa wykonana w sposób opisowy.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa w zmodyfikowanej populacji mITT2: pacjenci analizowani zgodnie z otrzymaną interwencją (1 pacjent z grupy PBO otrzymał ANI 1000 mg i w tej grupie był analizowany pod kątem oceny bezpieczeństwa).</p>		
	Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie wg SRI4 (ang. <i>SLE Responder Index</i>) w 24 tygodniu, przy utrzymującej się redukcji doustnych kortykosteroidów od 12 do 24 tygodnia <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie wg SRI4 w 52 tygodniu, przy utrzymującej się redukcji doustnych kortykosteroidów od 40 do 52 tygodnia i redukcją dawki doustnych GKS do $\leq 7,5$ mg/dzień w 52 tygodniu u pacjentów przyjmujących dawkę ≥ 10 mg/dzień na początku badania $\geq 50\%$ poprawa skali CLASI u pacjentów z przynajmniej umiarkowanym zajęciem skóry (CLASI ≥ 10) $\geq 50\%$ zmniejszenie liczby opuchniętych (SJC) i tkliwych (TJC) stawów (ocena 28 stawów) u pacjentów z TJC ≥ 8 i SJC ≥ 8 na początku badania Odpowiedź BICLA Odpowiedź na leczenie wg zmodyfikowanego wskaźnika SRI (stwierdzenie odpowiedzi na leczenie wymagające uzyskania redukcji wskaźnika SLEDAI-2K o 5-8 punktów) Zmiana wyniku PGA 	

MUSE (NCT01438489; publikacje *Bruce 2022b, Furie 2017, Furie 2018, Merrill 2018, Morand 2018, Tummala 2021*)

- Uzyskanie wyniku SLEDAI-2K ≤ 2
- Uzyskanie wyniku SLEDAI-2K = 0
- Odpowiedź w skali SLEDAI kliniczny
- Istotna (*major*) odpowiedź kliniczna w skali BILAG
- Poprawa wyniku skali FACIT-F o >3 punkty
- Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36
- Ocena przeciwciał anty-dsDNA
- Ocena stężenia dopełniacza C3 i C4
- Ocena bezpieczeństwa

Interwencja i komparatory

- **Anifrolumab (ANI)** w dawce 300 mg dożylnie (IV) co 4 tygodnie (q4w) przez 48 tygodni
- **Placebo (PBO)** dożylnie (IV) co 4 tygodnie (q4w) przez 48 tygodni
- Anifrolumab (ANI) w większej dawce: 1000 mg co 4 tygodnie przez 48 tygodni - dawkowanie niezgodne z zalecanym w ChPL, w związku z czym grupa ta nie została uwzględniona w niniejszym raporcie i jej wynik nie będą prezentowane

Dodatkowe leczenie:

- Standardowa terapia leczenia TRU
- Zalecano zmniejszenie dawki doustnych GKS (do decyzji badacza)
- Po randomizacji dopuszczono stopniowe zmniejszanie dawki, z wyjątkiem 8 tygodni od pierwszorzędowej (tydzień 24) i drugorzędowej (tydzień 52) oceny punktów końcowych.
- W przypadku zwiększonej aktywności TRU w trakcie badania dozwolone było krótkoterminowe podawanie GKS w wysokiej dawce: maksymalnie 2 podania doustnego GKS; pacjenci ze zwiększoną aktywnością TRU mogli otrzymać dawkę doustnych GKS między 1 a 10 tygodniem (zwiększenie prednizonu o ≤ 40 mg/dobę lub jego odpowiednika), dawka ta musiała zostać zmniejszona do dawki z 1 tygodnia w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia podawania); alternatywnie dozwolona była pojedyncza dawka domięśniowa metyloprednizonu (80 lub 160 mg lub odpowiednik). Podawanie GKS nie mogło wykraczać poza 10. tydzień. Pacjenci mogli otrzymać dodatkową dawkę doustnych GKS z powodu zwiększonej aktywności TRU między 24. a 40. tygodniem (wzrost o ≤ 20 mg/dobę prednizonu lub ekwiwalentu), które trzeba było zmniejszyć do dawki z 24. tygodnia w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia; alternatywnie dozwolona była pojedyncza dawka domięśniowa metyloprednizonu (80 mg lub ekwiwalent). Podawanie GKS nie mogło wykraczać tydzień 40.

Populacja

Kryteria włączenia

- Wiek 18-65 lat
- Aktywny TRU
- Masa ciała ≥ 40 kg
- Spełnione ≥ 4 z 11 kryteriów ACR klasyfikacji TRU z 1997 roku, w tym ≥ 1 z następujących:
 - seropozytywność dla ≥ 1 przeciwciał przeciwjądrowych (dodatni wynik testu na przeciwciała przeciwjądrowe [ANA], 1:40 lub wyższy, w teście immunofluorescencyjnym),
 - podwyższone przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA (anty-dsDNA) [opisane jako wyniki niejednoznaczne lub pozytywne], i/lub
 - przeciwciało anty-Sm podwyższone powyżej normy (tj. wyniki pozytywne lub niejednoznaczne) w badaniu przesiewowym (w trakcie skryningu)
- Stosowanie ≥ 1 z poniższych:
 - Doustny prednizon (≤ 40 mg/dziennie lub ekwiwalent)
 - Azatiopryna (≤ 200 mg/dziennie)
 - Przeciwmalaryczny, mykofenolan mofetylu/kwas mykofenolowy ($\leq 2,0$ g/dziennie)
 - Metotreksat (≤ 25 mg/tygodniowo)
- Leczenie TRU musiało być stosowane ≥ 24 tygodnie przed włączeniem do badania w stabilnych dawkach przez ≥ 2 tygodnie (dla prednizonu i NLPZ)
- Spełnienie wszystkich poniższych kryteriów aktywności choroby:
 - SLEDAI-2K ≥ 6 (*the SLE Disease Activity Index 2000*), z wyłączeniem punktów, które można przypisać toczniowemu bólowi głowy lub organicznemu zespołowi mózgu
 - BILAG-2004 ocena domeny narządów $\geq 1A$ lub $\geq 2B$
 - Ocena aktywności choroby wg PGA ≥ 1 na wizualnej skali analogowej w zakresie 0 (brak) do 3 (ciężka choroba)

MUSE (NCT01438489; publikacje *Bruce 2022b, Furie 2017, Furie 2018, Merrill 2018, Morand 2018, Tummala 2021*)

Kryteria wykluczenia

- wynik ≥ 4 w komponentach klinicznych SLEDAI-2K (kliniczny SLEDAI-2K; punkty przypisane komponentom laboratoryjnym zostały wykluczone) w 1 tygodniu (przed otrzymaniem badanego leku).
- aktywne i ciężkie toczniowe zapalenie nerek lub neuropsychiatryczny TRU
- aktywna i ciężka choroba nerek spowodowana przez TRU lub niestabilna choroba nerek
- mieszana choroba tkanki łącznej lub nakładające się zespoły TRU z nadżerkowym zapaleniem stawów lub twardziną układową w historii
- ciężki zespół antyfosfolipidowy
- choroba zapalna stawów lub skóry inna niż TRU, która mogłaby zakłócić oceny aktywności choroby
- klinicznie istotny zespół zapalenia naczyń (inny niż spowodowany TRU)
- choroba niebędąca TRU, która wymagała leczenia doustnymi lub pozajelitowymi kortykosteroidami w ciągu 24 tygodni przed randomizacją
- pierwotny niedobór odporności lub schorzenia towarzyszące predysponujące ich do zakażenia
- dodatni wynik testu na zapalenie wątroby typu B lub C
- jakiegokolwiek poważne zakażenie wirusem opryszczki w dowolnym momencie przed randomizacją
- każde zakażenie półpaścem, które nie ustąpiło całkowicie w ciągu 12 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu
- jakiegokolwiek klinicznie istotne aktywne zakażenie (z wyjątkiem przewlekłych infekcji paznokci) lub jakiegokolwiek zakażenie wymagające hospitalizacji lub leczenia dożylnymi lekami przeciwinfekcyjnymi w ciągu 60 dni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu
- Choroba nowotworowa, z wyjątkiem wyleczonego raka płaskonabłonkowego lub podstawnokomórkowego lub raka szyjki macicy *in situ*
- Stosowanie następujących leków towarzyszących:
 - nowa doustna terapia prednizonem w ciągu 2 tygodni przed 1 tygodniem badania;
 - nowe dawkowanie leków w ciągu 12 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu lub zmiana obecnego dawkowania w ciągu 8 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu lub otrzymanie dawki przekraczającej określony próg dla:
 - azatiopryny, jakiegokolwiek leku przeciwmalarycznego, mykofenolanu mofetylu/kwasu mykofenolowego lub metotreksatu
 - otrzymanie w określonym terminie przed podpisaniem zgody na udział w badaniu:
 - etanercept, adalimumab, infliksymab, golimumab, rytuksymab lub belimumab
 - przyjmowanie więcej >1 przepisanego NLPZ w dawce przeciwwzapalnej w ciągu 2 tygodni przed tygodniem 1 lub przyjmowanie przepisanego NLPZ w zmiennych dawkach w ciągu 2 tygodni przed tygodniem 1 lub przyjmowanie dostawowo, domięśniowe lub dożylnie GKS w ciągu 6 tygodni przed tygodniem 1
 - jakakolwiek szczepionka żywa lub atenuowana w ciągu 4 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu
 - doustne leki przeciwinfekcyjne (w tym leki przeciwwirusowe) z powodu aktywnego zakażenia w ciągu 2 tygodni przed tygodniem 1,
 - szczepionka Bacillus Calmette-Guérin (BCG) w ciągu 1 roku przed podpisaniem zgody na udział w badaniu
 - transfuzja krwi w ciągu 4 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu

Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD) [lata]	Liczba kobiet, n (%)	SLEDAI-2K, średni wynik (SD)	BILAG-2004, średni wynik (SD)	PGA, średni wynik (SD)	CLASI, średni wynik (SD)
ANI 300 N = 99	39,1 (11,9)	93 (93,9%)	10,7 (3,7)	19,6 (5,8)	1,86 (0,39)	7,5 (6,3)
PBO N = 102	39,3 (12,9)	93 (91,2%)	11,1 (4,4)	19,8 (5,8)	1,77 (0,44)	6,7 (5,1)
Wyjściowe różnice między grupami	Wyjściowe charakterystyki demograficzne, kliniczne i stosowanego leczenia w momencie włączenia wskazywały na populację z umiarkowanym do ciężkiego TRU i były dobrze zbalansowane między grupami.					
Przeptyw chorych	Skryning		Przedwczesne zakończenie leczenia			

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

MUSE (NCT01438489; publikacje Bruce 2022b, Furie 2017, Furie 2018, Merrill 2018, Morand 2018, Tummala 2021)

	Randomiza- cja	Otrzymanie leczenia	ogółem	AEs	wycofanie zgody	utrata z ob- serwacji	Ukończenie leczenia
ANI 300	100	99 (99,0%)	12 (12,1%)	2 (2,0%)	3 (3,0%)	0 (0,0%)	87 (87,9%)
PBO	626	102 (99,0%)	31 (30,4%)	8 (7,8%)	13 (12,7%)	2 (2,0%)	71 (69,6%)
Ogółem	203	201 (99,0%)	33 (16,2%)	10 (4,9%)	16 (7,9%)	2 (1,0%)	158 (77,8%)

Wyniki

Analiza skuteczności

	ANI N = 99	PBO N = 102	OR (90% CI)
24 tydzień			
SRI4 (wszyscy pacjenci)	34/99 (34,3%)	18/102 (17,6%)	2,38 (1,33; 4,26), p=0,014
▪ wysoki IFNGS	27/75 (36,0%)	10/76 (13,2%)	3,55 (1,72; 7,32), p=0,004
▪ niski IFNGS	7/24 (29,2%)	8/26 (30,8%)	0,96 (0,34; 2,74), p=0,946
SRI4 (bez zmniejszenia dawki doustnej GKS)	53/99 (53,5%)	41/102 (40,2%)	1,77 (1,10; 2,84), p=0,047
▪ wysoki IFNGS	41/75 (54,7%)	29/76 (38,2%)	2,03 (1,17; 3,52), p=0,034
▪ niski IFNGS	12/24 (50,0%)	12/26 (46,2%)	1,13 (0,44; 2,93), p=0,832
52 tydzień			
SRI4 (wszyscy pacjenci)	51/99 (51,5%)	26/102 (25,5%)	3,08 (1,86; 5,09), p<0,001
▪ wysoki IFNGS	39/75 (52,0%)	15/76 (19,7%)	4,30 (2,34; 7,91), p<0,001
▪ niski IFNGS	12/24 (50,0%)	11/26 (42,3%)	1,47 (0,55; 3,93), p=0,514
SRI4 (bez zmniejszenia dawki doustnej GKS)	62/99 (62,6%)	41/102 (40,2%)	2,66 (1,64; 4,31), p<0,001
▪ wysoki IFNGS	45/75 (60,0%)	27/76 (35,5%)	2,98 (1,69; 5,24), p=0,001
▪ niski IFNGS	17/24 (70,8%)	14/26 (53,8%)	2,07 (0,77; 5,53), p=0,225
Zmniejszenie dawki OCS	31/55 (56,4%)	17/64 (26,6%)	3,59 (1,87; 6,89), p=0,001
Zmniejszenie wyniku wskaźnika CLASI o ≥50%	17/27 (63,0%)	8/26 (30,8%)	4,49 (1,67; 12,12), p=0,013
Zmniejszenie liczby tkliwych oraz opuchniętych stawów o ≥50%	32/46 (69,6%)	18/37 (48,6%)	2,67 (1,23; 5,82), p=0,038
Odpowiedź BICLA	53/99 (53,5%)	26/101 (25,7%)	3,42 (2,06; 5,68), p<0,001
SRI5	49/99 (49,5%)	30/102 (29,4%)	2,47 (1,51; 4,06), p=0,003
SRI6	49/99 (49,5%)	29/102 (28,4%)	2,58 (1,57; 4,23), p=0,002
SRI7	33/90 (36,7%)	16/93 (17,2%)	2,83 (1,58; 5,07), p=0,003
SRI8	32/90 (35,6%)	16/92 (17,4%)	2,67 (1,49; 4,80), p=0,006
Zmiana PGA	74/99 (74,7%)	55/102 (53,9%)	2,81 (1,67; 4,71), p=0,001
Zmiana wyniku wskaźnika SLEDAI-2K	62/99 (62,6%)	44/102 (43,1%)	2,35 (1,45; 3,81), p=0,004
SLEDAI ≤ 2	35/99 (35,4%)	18/102 (17,6%)	2,68 (1,53; 4,70), p=0,004
SLEDAI = 0	18/99 (18,2%)	8/102 (7,8%)	2,66 (1,25; 5,64), p=0,033

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

MUSE (NCT01438489; publikacje Bruce 2022b, Furie 2017, Furie 2018, Merrill 2018, Morand 2018, Tummala 2021)

Znacząca odpowiedź kliniczna	19/99 (19,2%)	7/102 (6,9%)	3,24 (1,49; 7,04), p=0,012
Zaostrzenie choroby			
BILAG A lub 2B	12/99 (12,1%)	17/102 (16,7%)	0,71 (0,36; 1,42), p=0,421
BILAG A	9,99 (9,1%)	17/102 (16,7%)	0,51 (0,24; 1,07), p=0,134
Poprawa objawów zmęczenia (FACIT-F)	41/96 (42,7%)	34/98 (34,7%)	1,46 (0,89; 2,38), p=0,207
Zmiana wyniku skali SF-36			
Zmiana MCS	36/99 (36,4%)	27/102 (26,5%)	1,68 (1,00; 2,79), p=0,097
Zmiana PCS	48/99 (48,5%)	40/102 (39,2%)	1,51 (0,94; 2,44), p=0,154

Analiza bezpieczeństwa

	ANI N = 99	PBO N = 101
Jakiegokolwiek AEs	84 (84,8%)	78 (77,2%)
SAEs	16 (16,2%)	19 (18,8%)
Zgon z powodu AEs	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Przerwanie leczenia z powodu AEs	3 (3,0%)	8 (7,9%)
AEs związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia	1 (1,0%)	2 (2,0%)
AESI	10 (10,1%)	12 (11,9%)
Ból głowy	12 (12,1%)	13 (12,9%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	13 (13,1%)	10 (9,9%)
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	12 (12,1%)	4 (4,0%)
Zakażenie dróg moczowych	15 (15,2%)	11 (10,9%)
Zapalenie oskrzeli	7 (7,1%)	4 (4,0%)
Półpasiec	5 (5,1%)	2 (2,0%)
Grypa	6 (6,1%)	2 (2,0%)
Biegunka	4 (4,0%)	4 (4,0%)
Zapalenie zatok	6 (6,1%)	3 (3,0%)
Kaszel	3 (3,0%)	2 (2,0%)

Uwagi

- Randomizacja z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: SLEDAI-2K (<10 vs ≥10), dawka doustnych GKS (<10 vs ≥10 mg/dziennie prednizonu lub ekwiwalentu), status typu I IFNGS (wysoki vs niski) [występowanie wysokiej ekspresji genów sygnatury genowej interferonu I] w oparciu o test ekspresji 4 genów
- Skryning: pomiędzy styczniem 2012 a styczniem 2014

13.11.2 TULIP-1

Tabela 101. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania TULIP-1.

TULIP-1 (NCT02446912; publikacje Bruce 2022b, Furie 2019, Furie 2021, Furie 2021a, Strand 2022, Tummala 2021, Vital2022)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie klinicznie III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	123 w 18 krajach (w tym w Polsce)	Sponsor	AstraZeneca
Okres obserwacji	52 tygodnie		
Oszacowanie wielkości próby	Przy założonych odsetkach odpowiedzi SRI4 wynoszących odpowiednio 39% i 63% w grupach otrzymujących placebo i anifrolumab 300 mg, oszacowano, że włączenie po 180 pacjentów do każdej z grup, umożliwi odrzucenie hipotezy zerowej o braku różnicy między grupami, z mocą 99% i dwustronnym poziomie istotności alfa 0,05. Przy tej wielkości próby minimalna wykrywalna różnica w odpowiedzi SRI4 między anifrolumabem 300 mg a placebo wynosi około 10%.		
Analiza statystyczna	<p>Analizę statystyczną prowadzono wykorzystując metody pozwalające na kontrolę błędu 1 rodzaju: hierarchiczne testowanie. W przypadku niewykazania istotnej statystycznie różnicy między grupami dla głównego punktu końcowego, nie przeprowadzono formalnego testowania istotności różnic między grupami dla kluczowych drugorzędowych punktów końcowych.</p> <p>Dychotomiczne punkty końcowe analizowano przy użyciu metody Cochran-Mantel-Haenszel z uwzględnieniem czynników stratyfikacji; postępowanie w przypadku brakujących danych omówiono przy poszczególnych punktach końcowych. Roczne częstości zaostrzeń porównano przy użyciu negatywnego dwumianowego modelu regresji. Ciągłe punkty końcowe analizowano przy użyciu modelu powtarzanych pomiarów, czynniki stałe (<i>fixed effects</i>): wartości początkowe, grupy leczenia, wizyty, z uwzględnieniem interakcji leczenie*wizyta i czynników stratyfikacji.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa wykonana w sposób opisowy.</p> <p>Analiza skuteczności i bezpieczeństwa w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku [mITT]. Analiza skuteczności: pacjenci analizowani zgodnie z przydzieloną interwencją.</p>		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie wg SRI4 (ang. <i>SLE Responder Index</i>) w 52 tygodniu <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie wg SRI4 w 52 tygodniu w podgrupie z wysoką IFNGS • Zmniejszenie dawki doustnych GKS $\leq 7,5$ mg/dzień od 40 tygodnia do 52 tygodnia wśród pacjentów z dawką GKS ≥ 10 mg/dzień na początku badania • $\geq 50\%$ poprawa skali CLASI u pacjentów z przynajmniej umiarkowanym zajęciem skóry (CLASI ≥ 10) • $\geq 50\%$ zmniejszenie wyniku SRI4 w 24 tygodniu • $\geq 50\%$ zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń choroby w 52 tygodniu • Odpowiedź wg BILAG • Odpowiedź na leczenie wg zmodyfikowanego wskaźnika SRI (stwierdzenie odpowiedzi na leczenie wymagające uzyskania redukcji wskaźnika SLEDAI-2K o 5-8 punktów) • Średnia zmiana wyniku PGA • Średnia zmiana wyniku SLEDAI-2K • Średnia zmiana globalnego wyniku BILAG i odsetek pacjentów z wynikiem A i B w BILAG-2004 • Średnia zmiana TJC i SJC • Zmiana wyniku SLEDAI-2K oraz wyniku BILAG-2004 • Istotna (<i>major</i>) i częściowa odpowiedź kliniczna na leczenie • Zmiana ogólnego wyniku SDI 		

TULIP-1 (NCT02446912; publikacje Bruce 2022b, Furie 2019, Furie 2021, Furie 2021a, Strand 2022, Tummala 2021, Vital2022)

- Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36
- Ocena bezpieczeństwa

Interwencja i komparatory

- **Anifrolumab (ANI)** w dawce 300 mg dożylnie (IV) co 4 tygodnie (q4w) przez 48 tygodni
- **Placebo (PBO)** dożylnie (IV) co 4 tygodnie (q4w) przez 48 tygodni
- Anifrolumab (ANI) w dawce 150 mg IV co 4 tygodnie- dawkowanie niezgodne z zalecanym w ChPL, w związku z czym grupa ta nie została uwzględniona w niniejszym raporcie i jej wynik nie będą prezentowane

Dodatkowe leczenie:

- Standardowa terapia leczenia TRU (kontynuowana), z wyjątkiem obowiązkowego zmniejszenia dawki doustnych GKS u pacjentów otrzymujących prednizon w dawce ≥ 10 mg/dziennie lub jego ekwiwalent
- Leczenie dodatkowe podawane po wszystkich ocenach wykonanych w trakcie wizyty kontrolnej, z wyjątkiem paracetamolu (lub odpowiednika), który podawano przed rozpoczęciem wlewu leku pacjentom z wcześniejszymi reakcjami niepożądanymi związanymi z wlewem

Ograniczenia stosowania leków dodatkowych:

Doustne [p.o.] GKS:

- Doustny prednizon (lub odpowiednik) w dawce ≤ 40 mg/dziennie dozwolony ≥ 2 tygodnie przed podpisaniem zgody na udział w badaniu, w stabilnej dawce ≥ 2 tygodnie przed randomizacją
- W przypadku gdy prednizon (lub odpowiednik) był jedynym stosowanym lekiem SoC (pacjent nie stosował żadnego z wymienionych w kryteriach selekcji leków), dawka prednizonu musiała wynosić $\geq 7,5$ mg/dobę, ale ≤ 40 mg/dobę przez ≥ 8 tygodni przed 1 dniem badania
- W przypadku zwiększonej aktywności TRU w trakcie badania dozwolone było krótkoterminowe podawanie GKS w wysokiej dawce między 1 a 12 tygodniem

Domięśniowe [IM] GKS:

- W przypadku zwiększonej aktywności TRU w trakcie badania dozwolona była 1 domięśniowa iniekcja GKS (metyloprednizonu ≤ 80 mg lub odpowiednik) zamiast doustnych GKS

Wstrzyknięcia GKS śródstawowe/do pochewki ścięgna /do kaletki:

- Takie wstrzyknięcia GKS były zminimalizowane- dozwolono maksymalnie 2 iniekcje (całkowita dawka ≤ 80 mg metyloprednizonu lub odpowiednika) zamiast doustnych GKS
- Takie wstrzyknięcia GKS były dozwolone w przypadku zaburzeń niezwiązanych z TRU do tygodnia 40, jeśli objawy zaburzenia nie zaburzały oceny punktów końcowych związanych z TRU. Badacz skontaktował się z monitorem medycznym w celu uzyskania zgody na takie podanie
- W dniu wizyty kontrolnej, podanie po wszystkich ocenach wykonanych w trakcie wizyty kontrolnej

Leki przeciwmalaryczne i immunosupresyjne:

- Wymagane stosowanie ≥ 1 leku jako terapii TRU w 1 dniu badania, w przypadku braku stosowania GKS
- Dozwolone: azatiopryna, metotreksat, mykofenolan mofetylu/kwas mykofenolowy, mizorybina
- Dawka stabilna od 1 dnia badania do ukończenia 52 tygodni, z możliwą redukcją w przypadku wystąpienia udokumentowanej toksyczności lub AEs takich jak zakażenia; po ustąpieniu toksyczności/AEs, przy wskazaniach klinicznych dawka mogła zostać zwiększona do pierwotnej wartości
- W przypadku zwiększonej aktywności TRU i podawania wysokich dawek GKS, leki przeciwmalaryczne i immunosupresyjne musiały pozostać niezmienione

NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne) na receptę:

- Dawka stabilna od skryningu do ukończenia 52 tygodni, z możliwą redukcją w przypadku wystąpienia toksyczności (ale nie z powodu skuteczności)
- NLPZ na receptę nie mogą być podawane z innymi NLPZ (w tym NLPZ OTC), z wyjątkiem aspiryny w małych dawkach
- W dniu wizyty kontrolnej, podanie po wszystkich ocenach wykonanych w trakcie wizyty kontrolnej

NLPZ OTC:

- W dniu wizyty kontrolnej, podanie po wszystkich ocenach wykonanych w trakcie wizyty kontrolnej
- NLPZ OTC przeciwbólowo w dawce nieprzekraczającej dawek zatwierdzonych na etykiecie, dozwolone (po decyzji badacza) jednorazowo przez okres do 1 tygodnia
- NLPZ OTC nie mogą być podawane z innymi NLPZ w jakiegokolwiek dawce, z wyjątkiem aspiryny w małych dawkach (≤ 325 mg/dobę)

Paracetamol lub odpowiednik:

- Zabronione podanie w ciągu przynajmniej 6-12 godzin (w zależności od czasu działania) przed wizytą kontrolną

TULIP-1 (NCT02446912; publikacje Bruce 2022b, Furie 2019, Furie 2021, Furie 2021a, Strand 2022, Tummala 2021, Vital2022)

- Paracetamol o normalnym uwalnianiu (nie o przedłużonym uwalnianiu) lub jego odpowiednik dozwolony w przypadku bólu
- Pacjentom z wcześniejszą reakcją związaną z wlewem, paracetamol lub jego odpowiednik można podać po zakończeniu wszystkich ocen w trakcie wizyty kontrolnej, a przed rozpoczęciem wlewu leku

Aspiryna w małych dawkach:

- Aspiryna w małej dawce (≤ 325 mg/dobę) dozwolona w przypadku choroby sercowo-naczyniowej

Terapia miejscowa:

- Dozwolone jednoczesne stosowanie miejscowej terapii skórnej TRU (np. GKS), dozwolone również miejscowe środki nawilżające
- Stosowana terapia miejscowa musiała pozostać niezmieniona (dawka i częstość) od momentu podpisania zgody na udział w badaniu
- W trakcie badania terapia miejscowa mogła zostać zmniejszona lub zakończona w związku z objawami klinicznymi wg decyzji badacza
- Nie zalecano rozpoczynania stosowania nowych produktów dermatologicznych przez cały okres badania; zalecano stosowanie kremów przeciwsłonecznych i unikania ekspozycji na światło słoneczne w trakcie badania

Krótkoterminowe podawanie GKS w wysokiej dawce (burst), zdefiniowane jako 1 z poniższych:

- GKS w zwiększonej dawce do maksymalnej dobowej dawki 40 mg/dobę prednizonu (lub odpowiednika) przez ≤ 14 dni muszą być w podane całości i do końca 14 dnia zmniejszone do dawki mniejszej lub równej dawce 1. dnia badania.; bez względu na moment rozpoczęcia, stosowanie wysoka dawka GKS musi być zredukowana przed końcem 12. tygodnia
- Domięśniowy metyloprednizolon (≤ 80 mg) lub odpowiednik, w pojedynczym podaniu pomiędzy 1. dniem a 12. Tygodniem
- Maksymalnie 2 wstrzyknięcia GKS śródstawowe/do pochewki ścięgna /do kaletki (całkowita dawka metyloprednizonu (≤ 80 mg lub odpowiednika); w przypadku takie podania nie wolno podawać GKS doustnych w wysokich dawkach ani GKS domięśniowych w okresie od 1 dnia do 12 tygodnia

Pacjenci, którzy otrzymali więcej niż 1 wysoką dawkę GKS z późniejszą jej redukcją (*burst and taper*) w okresie od 1. dnia do 12. Tygodnia, lub którzy naruszyli którekolwiek z powyższych kryteriów dotyczących leczenia dodatkowego, mogli kontynuować badanie, ale w późniejszej ocenie aktywności choroby byli uznani za niewykazujących odpowiedzi na leczenie, niezależnie od tego, czy podanie wysokiej dawki GKS było spowodowane zwiększoną aktywnością TRU czy z przyczyn innych niż TRU.

Zabronione:

- Zwiększenie dawki GKS z powodu zwiększonej aktywności TRU w okresie od 12 do 40 tygodnia; pacjent otrzymujący zwiększoną dawkę GKS w tym okresie mógł kontynuować udział w badaniu, ale w późniejszej ocenie aktywności choroby był uznawany za niewykazującego odpowiedzi na leczenie
- Zwiększenie dawki GKS po 40 tygodniu (z wyjątkiem stosowania z powodu AEs lub jako profilaktyka niewydolności nadnerczy); pacjenci ze zwiększoną dawką GKS po 40 tygodniu w późniejszej ocenie aktywności choroby byli uznawani za niewykazujący odpowiedzi na leczenie

Zwiększenie dawki GKS w tygodniach 12-40 w powodów innych niż TRU (np. astma, zaostrzenie POChP):

- Dozwolone za zgodą monitora medycznego- GKS w dawce ≤ 20 mg/dobę prednizonu (lub odpowiednika) łącznie przez 14 dni, podane w całości, a następnie dawka zmniejszona do dawki z 1. dnia badania lub mniejszej przed upływem 14 dni i 40. Tygodnia
- Pacjenci stosujący prednizon (lub odpowiednik) z powodów innych niż TRU w dawce >20 mg/dobę, ale ≤ 40 mg/dobę w okresie >14 dni mogli kontynuować udział w badaniu, ale w późniejszej ocenie aktywności choroby był uznawany za niewykazującego odpowiedzi na leczenie
- Pacjenci stosujący prednizon (lub odpowiednik) >40 mg/dobę lub dawkę większą niż początkowa przez okres >14 dni byli zgłaszani do monitora, który następnie wraz ze sponsorem decydował czy można kontynuować podawanie badanego leku

Zwiększenie dawki doustnych GKS w chorobach współistniejących lub w celu zapobiegania niewydolności nadnerczy:

- Oprócz opisanych powyżej, pacjenci, którzy przyjmowali prednizon w dawce $\leq 7,5$ mg/dobę lub jego odpowiednik, mogli otrzymać dodatkowo do 7,5 mg/dobę do łącznej dawki 15 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika, łącznie do 14 dni lub pojedynczą dawkę dożylnego (IV) hydrokortyzonu (≤ 100 mg hydrokortyzonu, a następnie połowę tej dawki przez 2 dni przed powrotem do zwykłej dawki) w przypadku ciężkiej choroby, zabiegu chirurgicznego lub objawów niewydolności nadnerczy lub odstawienia GKS, jeśli jest to klinicznie uzasadnione w okresie od 1. dnia do 40. Tygodnia

Określone protokołem zmniejszanie dawki GKS od tygodnia 8 do tygodnia 40:

U wszystkich pacjentów z początkową dawką GKS $\geq 10,0$ mg/dobę konieczne było podjęcie próby zmniejszenia dawki GKS do $\leq 7,5$ mg/dobę, chyba że spełniono ≥ 1 z poniższych kryteriów:

TULIP-1 (NCT02446912; publikacje Bruce 2022b, Furie 2019, Furie 2021, Furie 2021a, Strand 2022, Tummala 2021, Vital2022)

- Pogorszenie aktywności TRU wg SLEDAI-2K w porównaniu z wartością początkową w głównych układach narządów (nerki, ośrodkowy układ nerwowy, układ sercowo-płucny, zapalenie naczyń, gorączka, małopłytkowość lub niedokrwistość hemolityczna lub aktywność żołądkowo-jelitowa)
- Nowo zaatakowany układ narządów na podstawie wskaźnika SLEDAI-2K, z wyłączeniem nieprawidłowości serologicznych (przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA [dsDNA], hipokomplementemia)
- Choroba skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, ≥ 10 wg wskaźnika aktywności *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index*
- Zapalenie stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, ≥ 8 zajętych stawów, tkliwych i/lub opuchniętych

Jeśli po rozpoczęciu zmniejszania dawki GKS wystąpił wzrost aktywności choroby, dawkę GKS można było zwiększyć do maksymalnej początkowej dawki GKS, w okresie od 8. tygodnia do 40. tygodnia, bez stwierdzania braku odpowiedzi na leczenie w kolejnych ocenach aktywności choroby. Pacjenci, którzy wymagali zwiększenia dawki GKS powyżej wartości początkowej, mogli kontynuować badanie, ale w późniejszej ocenie aktywności choroby byli uznawani za niewykazujący odpowiedzi na leczenie

Populacja

Kryteria włączenia

- Wiek 18-70 lat w trakcie skryningu
- Masa ciała ≥ 40 kg w trakcie skryningu
- Diagnoza TRU wg kryteriów ACR 1982 (zmodyfikowane w 1997) ≥ 24 tygodnie przed podpisaniem zgody na udział w badaniu
- Stosowanie ≥ 1 z poniższych:
 - Doustny prednizon (tylko) w ramach SoC dla TRU, doustnie w dawce $\geq 7,5$ mg/dobę, ale ≤ 40 mg/dobę (lub odpowiednik) przez ≥ 8 tygodni przed rozpoczęciem badania, w dawce stabilnej ≥ 2 tygodnie przed randomizacją
 - Gdy doustny prednizon nie był jedynym lekiem w ramach SoC, dawka musiała wynosić ≤ 40 mg/dobę (lub odpowiednik) przez ≥ 2 tygodnie przed podpisaniem zgody na udział w badaniu, w dawce stabilnej ≥ 2 tygodnie przed randomizacją
 - Którykolwiek z poniższych leków podawany ≥ 12 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu, w stabilnej dawce ≥ 8 tygodni
 - Azatiopryna (≤ 200 mg/dziennie)
 - Przewodniczący (chlorochina, hydroksychlorochina, chinakryna)
 - Mykofenolan mofetylu $\leq 2,0$ g/dziennie lub kwas mykofenolowy $\leq 1,44$ g/dziennie
 - Metotreksat (≤ 25 mg/tygodniowo), doustny, podskórny (SC) lub domięśniowy (IM)
 - Mizorybina ≤ 150 mg/dziennie
- Spełnione ≥ 4 z 11 kryteriów ACR klasyfikacji TRU z 1997 roku (stanowiących modyfikację kryteriów z 1982 roku), w tym ≥ 1 z następujących:
 - seropozytywność dla ≥ 1 przeciwciał przeciwjądrowych (dodatni wynik testu na przeciwciała przeciwjądrowe [ANA], 1:80 lub wyższy, w teście immunofluorescencyjnym [IFA]),
 - podwyższone przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA (anty-dsDNA) [opisane jako wyniki niejednoznaczne lub pozytywne], i/lub
 - przeciwciała anti-Sm podwyższone powyżej normy (tj. wyniki pozytywne lub niejednoznaczne) w badaniu przesiewowym (w trakcie skryningu)
- Spełnienie poniższych kryteriów aktywności choroby w trakcie skryningu:
 - wartość SLEDAI-2K ≥ 6 i kliniczny SLEDAI-2K ≥ 4 .
Kliniczny SLEDAI-2K to wynik oceny SLEDAI-2K bez uwzględniania punktów związanych z wynikami badań laboratoryjnych moczu lub pomiarami immunologicznymi: i. Obejmuje punkty z następujących elementów klinicznych: zapalenie stawów, zapalenie mięśni, wysypka, łysienie, owrzodzenie błony śluzowej, zapalenie opłucnej, zapalenie osierdzia lub zapalenie naczyń; ii. Z wyłączeniem punktów, które można przypisać gorączce, toczniowemu bólowi głowy lub organicznemu zespołowi mózgu
 - Wynik BILAG-2004 ocena domeny narządów $\geq 1A$ lub $\geq 2B$
 - Ocena aktywności choroby wg PGA ≥ 1 na wizualnej skali analogowej w zakresie 0 (brak) do 3 (ciężka choroba)
- Kliniczny SLEDAI-2K ≥ 4 w 1. dniu badania
- Dawka GKS stabilna ≥ 2 tygodnie przed randomizacją
- Stabilne dawki SoC dla TRU w momencie randomizacji
- Spełnienie wszystkich następujących kryteriów gruźlicy (TB):

TULIP-1 (NCT02446912; publikacje Bruce 2022b, Furie 2019, Furie 2021, Furie 2021a, Strand 2022, Tummala 2021, Vital2022)

- Brak utajonej lub czynnej gruźlicy przed skryningiem, z wyjątkiem utajonej gruźlicy z udokumentowanym ukończeniem odpowiedniego leczenia lub otrzymaniem leczenia profilaktycznego utajonej gruźlicy, gdy pacjent zobowiązał się do ukończenia pełnego okresu profilaktyki [w historii]
- Brak oznak lub objawów sugerujących aktywną gruźlicę [wywiad lekarski lub badanie fizykalne]
- Brak niedawnego bliskiego kontaktu z osobą z aktywną gruźlicą lub (jeśli taki kontakt miał miejsce) skierowanie do lekarza specjalizującego się w gruźlicy w celu poddania się dodatkowej ocenie przed randomizacją (odpowiednio udokumentowane) oraz, w uzasadnionych przypadkach, otrzymanie odpowiedniego leczenia utajonej gruźlicy w momencie lub przed pierwszym podaniem badanego produktu
- Spełnienie 1 z poniższych kryteriów:
 - Ujemny wynik testu QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) w kierunku gruźlicy uzyskany w centralnym laboratorium w ciągu 12 tygodni przed randomizacją
 - Dodatni wynik testu QFT-G na gruźlicę uzyskany w okresie skryningu w centralnym laboratorium, w przypadku którego wykluczono aktywną gruźlicę i rozpoczęto odpowiednie leczenie utajonej gruźlicy przed podaniem pierwszej dawki badanego produktu, a pacjent zobowiązał się do ukończenia pełnego cyklu profilaktyki (mogło to oznaczać zakończenie profilaktyki w trakcie badania)
 - Nieokreślony (potwierdzony jako nieokreślony w powtórnym badaniu podczas skryningu) wynik testu QFT-G na gruźlicę uzyskany w trakcie skryningu w centralnym laboratorium z trwającym testem QFT-G na gruźlicę zgodnie z planem badania
- RTG klatki piersiowej bez dowodów obecnej aktywnej gruźlicy bez śladów aktualnej aktywnej gruźlicy lub innej infekcji, lub starej aktywnej gruźlicy, nowotworu złośliwego lub klinicznie istotnych nieprawidłowości (chyba że z powodu TRU) uzyskane w trakcie skryningu lub w dowolnym czasie w ciągu 12 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu
- Kobiety z niezmienioną szyjką macicy (brak zmian chorobowych) musiały mieć udokumentowany prawidłowy rozmaz Papanicolaou bez nowotworu złośliwego (np. śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy stopnia III, rak *in situ* lub gruczolakorak *in situ*) w ciągu 2 lat przed randomizacją
- Każdy nieprawidłowy wynik rozmazu Papanicolaou udokumentowany w ciągu 2 lat przed randomizacją wymagał powtórzenia w celu potwierdzenia kwalifikacji pacjenta
- Ujemny wynik testu β -hCG w surowicy podczas skryningu (wyłącznie pacjentki w wieku rozrodczym) i ujemny wynik testu ciążowego z moczem przed podaniem pierwszej dawki leku w badaniu i przed podaniem pierwszej dawki MMF
- Stosowanie dwóch powszechnie uznanych metod antykoncepcyjnych od momentu skryningu do 12 tygodni po ostatniej dawce badanego leku, z wyjątkiem pacjentek chirurgicznie wysterylizowanych (tj. obustronne podwiązanie jajowodów, obustronne wycięcie jajników lub całkowita histerektomia), pacjentek z wysterylizowanym partnerem płci męskiej, pacjentek 1 rok po menopauzie lub praktykujących abstynencję. Zaprzestanie antykoncepcji po 12-tygodniowym okresie obserwacji powinno zostać omówione z odpowiedzialnym lekarzem
- długotrwała abstynencja była dopuszczalną praktyką; jednak okresowa abstynencja, metoda kalendarska i metoda przerywana nie były akceptowalnymi metodami antykoncepcji
- okres pomenopauzalny zdefiniowano jako ≥ 1 rok od ostatniej miesiączki, a pacjentka musiała mieć podwyższony poziom hormonu folikulotropowego wyższy niż wartość centralnego laboratorium dla okresu pomenopauzalnego podczas skryningu
- Niewysterylizowani mężczyźni, którzy byli aktywni seksualnie z partnerką mogącą zajść w ciążę, musieli używać prezerwatywy (ze środkiem plemnikobójczym, jeśli jest dostępny w handlu) od 1. dnia do co najmniej 12 tygodni po otrzymaniu ostatniej dawki badanego produktu
- Odpowiedni dostęp do żył obwodowych
- Gotowość rezygnacji z innych leków będących w fazie badań w trakcie tego badania klinicznego
- Pisemna zgoda na udział w badaniu

Kryteria wykluczenia

- Każdy stan, który w opinii badacza mógłby zaburzać ocenę badanego produktu lub interpretację oceny bezpieczeństwa pacjenta lub wyników badań
- Włączenie do innego badania klinicznego w ciągu 4 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w tym badaniu lub w ciągu 5 okresów półtrwania badanego leku stosowanego w tamtym badaniu (którekolwiek dłuższe)
- Wcześniejsze uczestnictwo w badaniu klinicznym dla anifrolumabu
- Kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę lub karmienie piersią w okresie od rozpoczęcia skryningu do końca 12-tygodniowego okresu oceny bezpieczeństwa po podaniu

TULIP-1 (NCT02446912; publikacje Bruce 2022b, Furie 2019, Furie 2021, Furie 2021a, Strand 2022, Tummala 2021, Vital2022)

- ostatniej dawki badanego leku i 6 tygodni po podaniu ostatniej dawki MMF (którekolwiek wystąpiło później)
- Aktualne uzależnienie od alkoholu, leków lub substancji chemicznych lub takie uzależnienie w ciągu 1 roku przed 1. dniem badania (wizyta 0)
 - Duża operacja w ciągu 8 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu lub planowana poważna operacja w trakcie badania
 - Spontaniczna lub indukowana aborcja, urodzenie martwego lub żywego dziecka lub ciąży ≤ 4 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu
 - Wartości parametrów laboratoryjnych w trakcie skryningu:
 - AST $> 2,0 \times \text{GGN}$
 - ALT $> 2,0 \times \text{GGN}$
 - Całkowita bilirubina $> \text{GGN}$ (chyba, że z powodu zespołu Gilberta na podstawie oceny badacza)
 - Kreatynina w surowicy $> 2,0 \text{ mg/dl}$ (lub $> 181 \mu\text{mol/l}$)
 - Stosunek białka w moczu/kreatyniny $> 2,0 \text{ mg/mg}$ (lub $> 226,30 \text{ mg/mmol}$)
 - Neutrofile $< 1 \times 10^3/\mu\text{l}$ (lub $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$)
 - PLT $< 25 \times 10^3/\mu\text{l}$ (lub $< 25 \times 10^9/\text{l}$)
 - Hemoglobina $< 8 \text{ g/dl}$ (lub $< 80 \text{ g/l}$) lub $< 7 \text{ g/dl}$ (lub $< 70 \text{ g/l}$) jeśli związane ze TRU, np. w aktywnej niedokrwistości hemolitycznej
 - Hemoglobina glikowana $> 8\%$ (lub $> 0,08$) w trakcie skryningu (dotyczy pacjentów z cukrzycą)
 - Klinicznie istotny zespół zapalenia naczyń niezwiązany z TRU, aktualnie lub w przeszłości. Pacjenci, u których wystąpiło zapalenie naczyń jako objaw TRU, mogli zostać zakwalifikowani do badania
 - Myśli samobójcze (ciężkość 4 lub 5) w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub jakiegokolwiek zachowania samobójcze w ciągu ostatnich 12 miesięcy na podstawie oceny za pomocą skali oceny nasilenia samobójstwa Columbia (C-SSRS) podczas skryningu lub na początku badania (w wywiadzie lub udokumentowane)
 - Aktywny ciężki lub niestabilny neuropsychiatryczny TRU obejmujący, ale nie wyłącznie, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; zapalenie naczyń mózgowych; mielopatia; zespoły demielinizacyjne (rosnąca, poprzeczna, ostra zapalna poliradikulopatia demielinizacyjna); ostry stan splątania; upośledzony poziom świadomości; psychoza; ostry zespół udaru lub udaru; neuropatia cząszkowa; stan padaczkowy; ataksja mózdkowa; i jednonerwowe zapalenie wielonerwowe; który mógł spowodować, że pacjent nie był w stanie w pełni zrozumieć podpisanej zgody na udział w badaniu lub, w opinii badacza, standard opieki określony w protokole, który był niewystarczający do kontrolowania neurologicznych cech TRU i wykorzystanie bardziej agresywne podejście terapeutyczne, takie jak dodanie dożylnego cyklofosfamidu i/lub wysokodawkowej terapii pulsowej GKS dożylnym lub innych terapii niedozwolonych w protokole, które były wskazane lub oczekiwane do podania
 - Aktywna ciężka choroba nerek spowodowana przez TRU, w której (w opinii badacza) SoC określona w protokole była niewystarczająca i wskazane było zastosowanie bardziej agresywnego podejścia terapeutycznego, takiego jak dodanie dożylnego cyklofosfamidu i/lub dożylną terapii pulsacyjnej GKS dożylnie w dużych dawkach, lub innych metod leczenia niedozwolonych w protokole
 - Rozpoznanie (w ciągu 1 roku od podpisania zgody na udział w badaniu) mieszanej choroby tkanki łącznej (zespół Sharpa) lub zespoły nakładania się TRU i twardziny układowej, jak zaznaczono poniżej:
 - Zespół nakładania się TRU z zapaleniem mięśni lub RZS podczas skryningu był dozwolony, pod warunkiem, że pacjent spełniał również kryteria klasyfikacji jako TRU; lub
 - Mieszana choroba tkanki łącznej w przeszłości, która z czasem rozwinęła się w rozpoznanie TRU, była dozwolona, pod warunkiem, że rozpoznanie TRU było obecne przez co najmniej 1 rok
 - Rozpoznanie katastrofalnego lub ciężkiego zespołu antyfosfolipidowego w ciągu 1 roku przed podpisaniem zgody na udział w badaniu (zespół antyfosfolipidowy odpowiednio kontrolowany przez terapię przeciwzakrzepową przez ≥ 3 miesiące był dopuszczalny)
 - Choroba zapalna stawów lub skóry inna niż TRU aktualnie lub w przeszłości, która w opinii badacza może zakłócać ocenę zapalenia stawów lub skóry i zaburzać ocenę aktywności choroby
 - Jakiegokolwiek choroba inna niż TRU, która wymagała leczenia doustnymi lub pozajelitowymi GKS przez łącznie ponad 2 tygodnie w ciągu ostatnich 24 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu
 - Otrzymanie któregośkolwiek z poniższych:

TULIP-1 (NCT02446912; publikacje Bruce 2022b, Furie 2019, Furie 2021, Furie 2021a, Strand 2022, Tummala 2021, Vital2022)

- U osób stosujących prednizon (tylko): dodanie nowej doustnej terapii prednizonem (lub odpowiednik) w trakcie 8 tygodni przed 1 dniem badania lub jakakolwiek zmiana lub zakończenie aktualnie stosowanej dawki prednizonu w trakcie 2 tygodni przed randomizacją
- U osób stosujących inne SOB oprócz prednizonu:
 - dodanie nowej doustnej terapii prednizonem (lub odpowiednik) w trakcie 8 tygodni przed 1 dniem badania lub jakakolwiek zmiana lub zakończenie aktualnie stosowanej dawki prednizonu w trakcie 2 tygodni przed randomizacją
 - dodanie nowej dawki, zmiana lub zakończenie stosowania aktualnej dawki następujących leków: AZA, leki przeciwmalaryczne (chlorochina, hydroksychlorochina, chinakryna), MMF, MTX p.o., s.c. lub i.m., mizorybina
- AZA >200 mg/dziennie
- Mykofenolan mofetylu >2 g/dziennie lub kwas mykofenolowy >1,44 g/dziennie
- p.o., s.c., IV MTX >25 mg/tydzień
- mizorybina >150 mg/dziennie
- jakakolwiek zmiana schematu podawania p.o., s.c. lub i.m. MTX w trakcie 8 tygodni przed ICF
- stosowanie leku będącego w fazie badań w ciągu 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania przed ICF (w zależności co dłuższe)
- wcześniejsze stosowanie anifrolumabu
- stosowanie dostępnych na rynku leków biologicznych w czasie 5 okresów półtrwania przed ICF
- terapia zubożająca komórki B (w tym między innymi okrelizumab, ofatumumab, obinutuzumab lub rytuksymab) ≤26 tygodni przed ICF (atacicept <40 tygodni). Jeśli terapia zubożająca limfocyty B była stosowana > 26 tygodni wcześniej (atacicept 40 tygodni), bezwzględna liczba limfocytów B (komórki CD19+) poniżej DGN lub mniejsza niż wartość wyjściowa przed zastosowaniem terapii zubożającej limfocyty B (w zależności od tego, która z tych wartości była niższa) była wykluczająca (ocena w czasie skryningu przez centralne laboratorium)
- epratuzumab lub tabalumab ≤26 tygodni lub belimumab <12 tygodni przed ICF
- alergia lub reakcja nadwrażliwości na jakikolwiek składnik badanego leku lub terapię ludzkimi gamma globulinami
- regularne stosowanie >1 NLPZ w ciągu 2 tygodni przed 1 dniem badania lub otrzymanie zmieniających się dawek NLPZ w ciągu 2 tygodni przed 1 dniem badania
- dostawowe, domięśniowe lub IV GKS w ciągu 6 tygodni przed 1 dniem badania
- jakakolwiek żywa lub atenuowaną szczepionka w ciągu 8 tygodni przed ICF (akceptowalne podanie szczepionki inaktywowanej)
- podanie szczepionki przeciw gruźlicy BCG w ciągu 1 roku przed ICF
- transfuzja krwi w ciągu 4 tygodni przed ICF
- Pierwotny niedobór odporności, splenektomia lub jakiegokolwiek inne schorzenia, które predysponuje pacjenta do zakażenia, lub dodatni wynik w kierunku wirusem HIV potwierdzony przez laboratorium centralne podczas skryningu (pacjenci odmawiający wykonania badania w kierunku HIV w czasie skryningu nie będą kwalifikować się do udziału w badaniu)
- Potwierdzony dodatni test serologiczny na obecność wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) dla:
 - Antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B
 - Przeciwciała rdzeniowe wirusa zapalenia wątroby typu B (HBcAb) i DNA HBV wykryte powyżej dolnej granicy oznaczalności za pomocą testu odruchowego przeprowadzonego przez laboratorium centralne podczas skryningu
- Dodatni wynik testu na przeciwciała przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C
- Każde ciężkie zakażenie wirusem opryszczki w dowolnym momencie przed randomizacją (wizyta w tygodniu 0), w tym między innymi opryszczka rozsiana (kiedykolwiek), opryszczkowe zapalenie mózgu (kiedykolwiek), nawracający półpasiec (definiowany jako 2 epizody w ciągu 2 lat) lub opryszczka oczna (kiedykolwiek)
- Każde zakażenie wirusem półpaśca, wirusem cytomegalii (CMV) lub wirusem Epsteina-Barra, które nie ustąpiło całkowicie w ciągu 12 tygodni przed podpisaniem ICF
- Zakażenie oportunistyczne wymagające hospitalizacji lub dożylnego leczenia przeciwbakteryjnego w ciągu 3 lat od randomizacji
- Którekolwiek z poniższych:

TULIP-1 (NCT02446912; publikacje Bruce 2022b, Furie 2019, Furie 2021, Furie 2021a, Strand 2022, Tummala 2021, Vital2022)

- Klinicznie istotne przewlekłe zakażenie (np. zapalenie kości i szpiku, rozstrzenie oskrzeli) w ciągu 8 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu (przewlekłe zakażenie paznokci były dozwolone)
- Każde zakażenie wymagające hospitalizacji lub leczenia dożylnymi lekami przeciwniektorynymi nieukończony co najmniej 4 tygodnie przed podpisaniem ICF 24.
- Jakakolwiek infekcja wymagająca doustnych leków przeciwniektorynych (w tym przeciwwirusowych) w ciągu 2 tygodni przed 1. dniem badania
- Nowotwór, z wyjątkiem:
 - Rak płaskonabłonkowy lub podstawnokomórkowy skóry z udokumentowanym sukcesem terapii z intencją wyleczenia ≥ 3 miesiące przed 1 dniem badania
 - Rak szyjki macicy *in situ* leczony z widocznym sukcesem terapią z intencją wyleczenia ≥ 1 rok przed 1 dniem badania

Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD) [lata]	Liczba kobiet, n (%)	SLEDAI-2K, średni wynik (SD)	BILAG-2004, n (%)	PGA, średni wynik (SD)	SDI, średni wynik (SD)
ANI 300 N = 180	42,0 (12,0)	165 (92%)	11,3 (4,0)	$\geq 1A$: 93 (52%) Brak A i $\geq 2B$: 79 (44%)	1,9 (0,4)	0,7 (1,2)
PBO N = 184	41,0 (12,3)	171 (93,%)	11,5 (3,5)	$\geq 1A$: 84 (46%) Brak A i $\geq 2B$: 84 (46%)	1,8 (0,4)	0,6 (1,0)

Wyjściowe różnice między grupami . Wyjściowe charakterystyki demograficzne, kliniczne i stosowanego leczenia w momencie włączenia wskazywały na populację z umiarkowanym do ciężkiego TRU i były dobrze zbalansowane między grupami.

Przeływ chorych	Skryning	Randomizacja i otrzymanie leczenia	Przedwczesne zakończenie leczenia					Ukończenie leczenia	Włączenie do analizy FAS (<i>full analysis set</i>)
			ogółem	AEs	brak skuteczności	pogorszenie stanu	utrata z obserwacji		
ANI 300		180	36 (20,0%)	15 (8,3%)	3 (1,7%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)	144 (80,0%)	180 (100,0%)
PBO	847	184	38 (20,7%)	8 (4,3%)	9 (4,9%)	4 (2,2%)	2 (1,1%)	146 (79,3%)	184 (100,0%)
Ogółem		364	74 (20,3%)	23 (6,3%)	12 (3,3%)	5 (1,4%)	2 (0,5%)	290 (79,7%)	364 (100,0%)

Wyniki

Analiza skuteczności

	ANI N = 180	PBO N = 184	MD (95% CI)
SRI4 ocena w 52 tygodniu	65/180 (36%)	74/184 (40%)	-4,2 (-14,2; 5,8), p=0,412
SRI4 ocena w 52 tygodniu w grupie pacjentów z wysoką ekspresją sygnatury genu interferonu	53/148 (36,0%)	59/151 (39%)	-3,4 (-14,4; 7,6), p=0,549
SRI4 ocena w 24 tygodniu	74/180 (42%)	75/184 (41%)	0,6 (-9,4; 10,6), p=0,905
Utrzymane zmniejszenie dawki doustnych GKS do określonej wartości w 52 tygodniu	42/103 (41%)	33/102 (32%)	8,9 (-4,1; 21,9), p=0,180
≥ 50 zmniejszenie wyniku CLASI w 12 tygodniu w porównaniu do wyniku na początku badania	24/58 (42%)	14/54 (25%)	17,0 (-0,3; 34,3), p=0,054

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

TULIP-1 (NCT02446912; publikacje Bruce 2022b, Furie 2019, Furie 2021, Furie 2021a, Strand 2022, Tummala 2021, Vital2022)

Roczny wskaźnik zaostrzeń choroby w 52 tygodniu	0,60	0,72	0,83 (0,60; 1,14), p=0,258
Odpowiedź BICLA w tygodniu 52	67/180 (37%)	49/184 (27%)	10,1 (0,6; 19,7)
SRI5 ocena w 52 tygodniu	54/179 (30%)	55/184 (30%)	0,0 (-9,5; 9,6)
SRI6 ocena w 52 tygodniu	51/179 (29%)	55/184 (30%)	-1,6 (-11,1; 7,8)
SRI7 ocena w 52 tygodniu	37/173 (22%)	29/176 (16%)	5,1 (-3,7; 13,8)
SRI8 ocena w 52 tygodniu	36/173 (21%)	26/174 (15%)	6,1 (-2,5; 14,7)
Średnia zmiana wyniku PGA w 52 tygodniu w porównaniu do wartości na początku badania (metoda najmniejszych kwadratów SE)	-1,11 (0,053), N=143	-0,89 (0,052), N=149	-0,22 (-0,36; -0,08)
Średnia zmiana wyniku skali SLEDAI-2K w 52 tygodniu w porównaniu do wartości na początku badania (metoda najmniejszych kwadratów SE)	-6,0 (0,34), N=143	-5,3 (0,33), N=149	-0,7 (-1,6; 0,2)
Średnia zmiana wyniku BILAG w 52 tygodniu w porównaniu do wartości na początku badania (SD)	-13,0 (8,01), N=143	-10,7 (7,72), N=147	
≥50% zmniejszenie wyniku CLASI w 52 tygodniu w porównaniu do wartości na początku badania	33/58 (57%)	23/54 (43%)	14,2 (-3,7; 32,2)
≥50% zmniejszenie TJC i SJC w 52 tygodniu	33/70 (47%)	22/68 (32%)	14,7 (-1,4; 30,8)
Średnia zmiana TJC i SJC w 52 tygodniu w porównaniu do wartości na początku badania (metoda najmniejszych kwadratów SE)	-5,2 (0,24), N=142	-4,8 (0,24), N=150	-0,4 (-1,0; 0,2)

Analiza bezpieczeństwa

	ANI N = 180	PBO N = 184
Jakiegokolwiek AEs	161 (89,0%)	144 (78,0%)
SAEs	25 (14,0%)	30 (16,0%)
Zgon z powodu AEs	1 (1,0%)	0
Poważne AEs (AEs of severe intensity)	21 (12,0%)	16 (9,0%)
Przerwanie leczenia z powodu AEs	11 (6,0%)	5 (3,0%)
AEs o szczególnym znaczeniu (AESI)		
Nieoportunistyczne, ciężkie (serious) zakażenia	9 (5,0%)	8 (4,0%)
Zakażenia oportunistyczne	1 (1,0%)	1 (1,0%)
Reakcje anafilaktyczne	0	0
Nowotwory złośliwe	3 (2,0%)	1 (1,0%)
Półpasiec	10 (6,0%)	3 (2,0%)
Gruźlica	1 (1,0%)	1 (1,0%)
Grypa	2 (1,0%)	2 (1,0%)
Zapalenie naczyń krwionośnych	0	0

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

TULIP-1 (NCT02446912; publikacje Bruce 2022b, Furie 2019, Furie 2021, Furie 2021a, Strand 2022, Tummala 2021, Vital2022)

Istotne (<i>major</i>) zdarzenie sercowo-naczyniowe	0	0
SAEs występujące wśród ≥ 2 pacjentów		
Pogorszenie objawów TRU	3 (2,0%)	3 (2,0%)
Zapalenie płuc (<i>pneumonia</i>)	3 (2,0%)	1 (1,0%)
Zakażenie dróg moczowych	1 (1,0%)	1 (1,0%)
Astma	2 (1,0%)	0
Ból w klatce piersiowej	2 (1,0%)	0
AEs występujące u $\geq 5\%$ pacjentów z grup ANI		
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	36 (20,0%)	22 (12,0%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	22 (12,0%)	18 (10,0%)
Zakażenie dróg moczowych	22 (12,0%)	27 (15,0%)
Reakcje związane z wlewem leku	16 (9,0%)	13 (7,0%)
Zapalenie oskrzeli	16 (9,0%)	10 (5,0%)
Ból głowy	17 (9,0%)	16 (9,0%)
Zapalenie gardła	12 (7,0%)	13 (7,0%)
Półpasiec	10 (6,0%)	3 (2,0%)
Reakcje nadwrażliwości	11 (6,0%)	2 (1,0%)

Uwagi

- Randomizacja w stosunku 2:1:2 do grup PBO, ANI 150 [grupa nieuwzględniania w niniejszym raporcie], ANI 300
- Randomizacja blokowa, w stosunku 1:1, za pomocą IXRS (*interactive voice/web response system*), sponsor badania był odpowiedzialny za wygenerowanie schematu randomizacji (przy użyciu systemu Grand); czynniki stratyfikacji: punktacja SLEDAI-2K (<10 vs ≥ 10 punktów), początkowa dawka GKS (<10 vs ≥ 10 mg/dziennie), status typu I IFNGS (wysoki vs niski) [występowanie wysokiej ekspresji genów sygnatury genowej interferonu I]
- Zaślepienie: podwójne; anifrolumab i placebo (ze względu na różny wygląd) umieszczone w nieprzezroczystych, identycznych opakowaniach, umożliwiających utrzymanie zaślepienia; na końcowym etapie przygotowania worka infuzyjnego nie było możliwe utrzymanie zaślepienia podawanych interwencji, w związku z czym przygotowywanie interwencji było przeprowadzane przez przeszkolonego, niezaślepionego członka zespołu, który nie był zaangażowany w postępowanie z pacjentami objętymi badaniem; pacjenci, badacze i osoby zaangażowane w leczenie, ocenę kliniczną i monitorowanie pacjentów nie byli świadomi otrzymywanego leczenia
- Włączenie pacjentów do badania: pomiędzy 09.06.2015 a 16.06.2017

13.11.3 TULIP-2

Tabela 102. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania TULIP-2.

TULIP-2 (NCT02446899; publikacje Bruce 2022b, Morand 2020, Furie 2021, Furie 2021a, Strand 2022, Tummala 2021, Vital 2022)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOT-MiT	IIA
Liczba ośrodków	119 w 16 krajach	Sponsor	AstraZeneca
Okres obserwacji	52 tygodnie		
Oszacowanie wielkości próby	<p>Zaplanowano randomizację łącznie 360 pacjentów otrzymujących standardowe leczenie (SoC). Wielkość próby była przede wszystkim podyktowana potrzebą uzyskania odpowiedniej wielkości bazy danych dotyczących bezpieczeństwa, a także możliwością oceny kluczowych drugorzędowych punktów końcowych. Pierwszorzędnym punktem końcowym ocena różnicy w odsetku pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź BICLA (z ang. <i>British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment</i>) w 52 tygodniu, dla porównania anifrolumab 300 mg z placebo.</p> <p>Przy założonych odsetkach odpowiedzi BICLA wynoszących odpowiednio 30% i 46% w grupach otrzymujących placebo i anifrolumab 300 mg, oszacowano, że włączenie po 180 pacjentów do każdej z grup, umożliwi odrzucenie hipotezy zerowej o braku różnicy między grupami, z mocą 88% i dwustronnym poziomie istotności alfa 0,05. Przy tej wielkości próby minimalna wykrywalna różnica w odpowiedzi BICLA między anifrolumabem 300 mg a placebo wynosi około 10%.</p>		
Analiza statystyczna	<p>Analizę statystyczną prowadzono wykorzystując metody pozwalające na kontrolę błędów 1 rodzaju: hierarchiczne testowanie. W przypadku niewykazania istotnej statystycznie różnicy między grupami dla głównego punktu końcowego, nie przeprowadzono formalnego testowania istotności różnic między grupami dla kluczowych drugorzędowych punktów końcowych.</p> <p>Dychotomiczne punkty końcowe analizowano przy użyciu metody Cochran-Mantel-Haenszel; postępowanie w przypadku brakujących danych omówiono przy poszczególnych punktach końcowych. Roczne częstości zaostrzeń porównano przy użyciu negatywnego dwumianowego modelu regresji. Ciągłe punkty końcowe analizowano przy użyciu modelu powtarzanych pomiarów, czynniki stałe (<i>fixed effects</i>): wartości początkowe, grupy leczenia, wizyty, z uwzględnieniem interakcji leczenie*wizyta i czynników stratyfikacji.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa wykonana w sposób opisowy.</p> <p>Analiza skuteczności i bezpieczeństwa w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku [mITT].</p>		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź BICLA w 52 tygodniu <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź BICLA w 52 tygodniu w podgrupie z wysoką IFNGS • Zmniejszenie dawki doustnych GKS $\leq 7,5$ mg/dzień od 40 tygodnia do 52 tygodnia wśród pacjentów z dawką GKS ≥ 10 mg/dzień na początku badania • $\geq 50\%$ poprawa skali CLASI u pacjentów z przynajmniej umiarkowanym zajęciem skóry (CLASI ≥ 10) • $\geq 50\%$ zmniejszenie liczby opuchniętych (SJC) i tkliwych (TJC) stawów (ocena 28 stawów) u pacjentów z TJC ≥ 8 i SJC ≥ 6 na początku badania • $\geq 20\%$ zmniejszenie liczby opuchniętych (SJC) i tkliwych (TJC) stawów (ocena 28 stawów) u pacjentów z TJC ≥ 8 i SJC ≥ 8 na początku badania • Roczna częstość zaostrzeń choroby w 52 tygodniu 		

TULIP-2 (NCT02446899; publikacje Bruce 2022b, Morand 2020, Furie 2021, Furie 2021a, Strand 2022, Tummala 2021, Vital 2022)

- Ocena SRI4, SRI5, SRI6, SRI7, SRI8 w 52 tygodniu
- Czas do pierwszego zaostrzenia choroby
- Czas do wystąpienia odpowiedzi BICLA, utrzymującej się do 52 tygodnia
- Liczba i zmiana liczby TJC i SJC stawów w 52 tygodniu
- Zmiana ogólnego wyniku SDI w 52 tygodniu.
- Poprawa kliniczna wg SLEDAI-2K w 52 tygodniu w podgrupie z widocznymi zmianami w narządach
- Istotna odpowiedź kliniczna wg BILAG-2004
- Częściowa odpowiedź kliniczna wg BILAG-2004
- Zmiana liczby TJC i SJC w 52 tygodniu
- Zmiana wyniku PGA w 52 tygodniu
- Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36-v2, domeny PCS w 52 tygodniu
- Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36-v2, domeny MCS w 52 tygodniu
- Zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F w 52 tygodniu
- Zmiana wyniku oceny bólu w 52 tygodniu
- Zmiana wyniku PGA w 52 tygodniu
- Zmiana wyniku skali EQ-5D-5L VAS w 52 tygodniu
- Zmiana wyniku skali EQ-5D-5L HUI w 52 tygodniu
- Ocena bezpieczeństwa.

Interwencja i komparatory

- **Anifrolumab (ANI)** w dawce 300 mg dożylnie (IV) co 4 tygodnie (q4w) przez 48 tygodni
- **Placebo (PBO)** dożylnie (IV) co 4 tygodnie (q4w) przez 48 tygodni

Dodatkowe leczenie:

- Standardowa terapia TRU
- Leczenie dodatkowe podawane po wszystkich ocenach wykonanych w trakcie wizyty kontrolnej, z wyjątkiem paracetamolu (lub odpowiednika), który podawano przed rozpoczęciem wlewu leku pacjentom z wcześniejszymi reakcjami niepożądanymi związanymi z wlewem

Ograniczenia stosowania leków dodatkowych:

Doustne [p.o.] GKS:

- Doustny prednizon (lub odpowiednik) w dawce ≤ 40 mg/dziennie dozwolony ≥ 2 tygodnie przed podpisaniem zgody na udział w badaniu, w stabilnej dawce ≥ 2 tygodnie przed randomizacją
- W przypadku gdy prednizon (lub odpowiednik) był jedynym stosowanym lekiem SoC (pacjent nie stosował żadnego z wymienionych w kryteriach selekcji leków), dawka prednizonu musiała wynosić $\geq 7,5$ mg/dobę, ale ≤ 40 mg/dobę przez ≥ 8 tygodni przed 1 dniem badania
- W przypadku zwiększonej aktywności TRU w trakcie badania dozwolone było krótkoterminowe podawanie GKS w wysokiej dawce między 1 a 12 tygodniem

Domięśniowe [IM] GKS:

- W przypadku zwiększonej aktywności TRU w trakcie badania dozwolona była 1 domięśniowa iniekcja GKS (metyloprednizonu ≤ 80 mg lub odpowiednik) zamiast doustnych GKS

Wstrzyknięcia GKS śródstawowe/do pochewki ścięgna /do kaletki:

- Takie wstrzyknięcia GKS były zminimalizowane- dozwolono maksymalnie 2 iniekcje (całkowita dawka ≤ 80 mg metyloprednizonu lub odpowiednika) zamiast doustnych GKS
- Takie wstrzyknięcia GKS były dozwolone w przypadku zaburzeń niezwiązanych z TRU do tygodnia 40, jeśli objawy zaburzenia nie zaburzały oceny punktów końcowych związanych z TRU. Badacz skontaktował się z monitorem medycznym w celu uzyskania zgody na takie podanie
- W dniu wizyty kontrolnej, podanie po wszystkich ocenach wykonanych w trakcie wizyty kontrolnej

Leki przeciwmalaryczne i immunosupresyjne:

- Wymagane stosowanie ≥ 1 leku jako terapii TRU w 1 dniu badania, w przypadku braku stosowania GKS
- Dozwolone: azatiopryna, metotreksat, mykofenolan mofetylu/kwas mykofenolowy, mizorybina
- Dawka stabilna od 1 dnia badania do ukończenia 52 tygodni, z możliwą redukcją w przypadku wystąpienia udokumentowanej toksyczności lub AEs takich jak zakażenia; po ustąpieniu toksyczności/AEs, przy wskazaniach klinicznych dawka mogła zostać zwiększona do pierwotnej wartości
- W przypadku zwiększonej aktywności TRU i podawania wysokich dawek GKS, leki przeciwmalaryczne i immunosupresyjne musiały pozostać niezmienione

NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne) na receptę:

- Dawka stabilna od skryningu do ukończenia 52 tygodni, z możliwą redukcją w przypadku wystąpienia toksyczności (ale nie z powodu skuteczności)
- NLPZ na receptę nie mogą być podawane z innymi NLPZ (w tym NLPZ OTC), z wyjątkiem aspiryny w małych dawkach
- W dniu wizyty kontrolnej, podanie po wszystkich ocenach wykonanych w trakcie wizyty kontrolnej

NLPZ OTC:

- W dniu wizyty kontrolnej, podanie po wszystkich ocenach wykonanych w trakcie wizyty kontrolnej
- NLPZ OTC przeciwbólowo w dawce nieprzekraczającej dawek zatwierdzonych na etykiecie, dozwolone (po decyzji badacza) jednorazowo przez okres do 1 tygodnia
- NLPZ OTC nie mogą być podawane z innymi NLPZ w jakiegokolwiek dawce, z wyjątkiem aspiryny w małych dawkach (≤ 325 mg/dobę)

Paracetamol lub odpowiednik:

- Zabronione podanie w ciągu przynajmniej 6-12 godzin (w zależności od czasu działania) przed wizytą kontrolną
- Paracetamol o normalnym uwalnianiu (nie o przedłużonym uwalnianiu) lub jego odpowiednik dozwolony w przypadku bólu
- Pacjentom z wcześniejszą reakcją związaną z wlewem, paracetamol lub jego odpowiednik można podać po zakończeniu wszystkich ocen w trakcie wizyty kontrolnej, a przed rozpoczęciem wlewu leku

Aspiryna w małych dawkach:

- Aspiryna w małej dawce (≤ 325 mg/dobę) dozwolona w przypadku choroby sercowo-naczyniowej

Terapia miejscowa:

- Dozwolone jednoczesne stosowanie miejscowej terapii skórnej TRU (np. GKS), dozwolone również miejscowe środki nawilżające
- Stosowana terapia miejscowa musiała pozostać niezmieniona (dawka i częstość) od momentu podpisania zgody na udział w badaniu
- W trakcie badania terapia miejscowa mogła zostać zmniejszona lub zakończona w związku z objawami klinicznymi wg decyzji badacza
- Nie zalecano rozpoczynania stosowania nowych produktów dermatologicznych przez cały okres badania; zalecano stosowanie kremów przeciwsłonecznych i unikania ekspozycji na światło słoneczne w trakcie badania

Krótkoterminowe podawanie GKS w wysokiej dawce (burst), zdefiniowane jako 1 z poniższych:

- GKS w zwiększonej dawce do maksymalnej dobowej dawki 40 mg/dobę prednizonu (lub odpowiednika) przez ≤ 14 dni muszą być w podane całości i do końca 14 dnia zmniejszone do dawki mniejszej lub równej dawce 1. dnia badania.; bez względu na moment rozpoczęcia, stosowanie wysoka dawka GKS musi być zredukowana przed końcem 12. tygodnia
- Domięśniowy metyloprednizolon (≤ 80 mg) lub odpowiednik, w pojedynczym podaniu pomiędzy 1. dniem a 12. Tygodniem
- Maksymalnie 2 wstrzyknięcia GKS śródstawowe/do pochewki ścięgna /do kaletki (całkowita dawka metyloprednizonu (≤ 80 mg lub odpowiednika); w przypadku takie podania nie wolno podawać GKS doustnych w wysokich dawkach ani GKS domięśniowych w okresie od 1 dnia do 12 tygodnia

Pacjenci, którzy otrzymali więcej niż 1 wysoką dawkę GKS z późniejszą jej redukcją (*burst and taper*) w okresie od 1. dnia do 12. Tygodnia, lub którzy naruszyli którekolwiek z powyższych kryteriów dotyczących leczenia dodatkowego, mogli kontynuować badanie, ale w późniejszej ocenie aktywności choroby byli uznani za niewykazujących odpowiedzi na leczenie, niezależnie od tego, czy podanie wysokiej dawki GKS było spowodowane zwiększoną aktywnością TRU czy z przyczyn innych niż TRU.

Zabronione:

- Zwiększenie dawki GKS z powodu zwiększonej aktywności TRU w okresie od 12 do 40 tygodnia; pacjent otrzymujący zwiększoną dawkę GKS w tym okresie mógł kontynuować udział w badaniu, ale w późniejszej ocenie aktywności choroby był uznawany za niewykazującego odpowiedzi na leczenie
- Zwiększenie dawki GKS po 40 tygodniu (z wyjątkiem stosowania z powodu AEs lub jako profilaktyka niewydolności nadnerczy); pacjenci ze zwiększoną dawką GKS po 40 tygodniu w późniejszej ocenie aktywności choroby byli uznawani za niewykazujących odpowiedzi na leczenie

Zwiększenie dawki GKS w tygodniach 12-40 w powodów innych niż TRU (np. astma, zaostrzenie POChP):

- Dozwolone za zgodą monitora medycznego- GKS w dawce ≤ 20 mg/dobę prednizonu (lub odpowiednika) łącznie przez 14 dni, podane w całości, a następnie dawka zmniejszona do dawki z 1. dnia badania lub mniejszej przed upływem 14 dni i 40. Tygodnia
 - Pacjenci stosujący prednizon (lub odpowiednik) z powodów innych niż TRU w dawce >20 mg/dobę, ale ≤ 40 mg/dobę w okresie >14 dni mogli kontynuować udział w badaniu, ale w późniejszej ocenie aktywności choroby byli uznawani za niewykazującego odpowiedzi na leczenie
 - Pacjenci stosujący prednizon (lub odpowiednik) >40 mg/dobę lub dawkę większą niż początkowa przez okres >14 dni byli zgłaszani do monitora, który następnie wraz ze sponsorem decydował czy można kontynuować podawanie badanego leku
- Zwiększenie dawki doustnych GKS w chorobach współistniejących lub w celu zapobiegania niewydolności nadnerczy:

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

TULIP-2 (NCT02446899; publikacje Bruce 2022b, Morand 2020, Furie 2021, Furie 2021a, Strand 2022, Tummala 2021, Vital 2022)

- Oprócz opisanych powyżej, pacjenci, którzy przyjmowali prednizon w dawce $\leq 7,5$ mg/dobę lub jego odpowiednik, mogli otrzymać dodatkowo do 7,5 mg/dobę do łącznej dawki 15 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika, łącznie do 14 dni lub pojedynczą dawkę dożylnego (IV) hydrokortyzonu (≤ 100 mg hydrokortyzonu, a następnie połowę tej dawki przez 2 dni przed powrotem do zwykłej dawki) w przypadku ciężkiej choroby, zabiegu chirurgicznego lub objawów niewydolności nadczericy lub odstawienia GKS, jeśli jest to klinicznie uzasadnione w okresie od 1. dnia do 40. Tygodnia

Określone protokołem zmniejszanie dawki GKS od tygodnia 8 do tygodnia 40:

U wszystkich pacjentów z początkową dawką GKS $\geq 10,0$ mg/dobę konieczne było podjęcie próby zmniejszenia dawki GKS do $\leq 7,5$ mg/dobę, chyba że spełniono ≥ 1 z poniższych kryteriów:

- Pogorszenie aktywności TRU wg SLEDAI-2K w porównaniu z wartością początkową w głównych układach narządów (nerki, ośrodkowy układ nerwowy, układ sercowo-płucny, zapalenie naczyń, gorączka, małopłytkowość lub niedokrwistość hemolityczna lub aktywność żołądkowo-jelitowa)
- Nowo zaatakowany układ narządów na podstawie wskaźnika SLEDAI-2K, z wyłączeniem nieprawidłowości serologicznych (przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA [dsDNA], hipokomplementemia)
- Choroba skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, ≥ 10 wg wskaźnika aktywności *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index*
- Zapalenie stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, ≥ 8 zajętych stawów, tkliwych i/lub opuchniętych

Jeśli po rozpoczęciu zmniejszania dawki GKS wystąpił wzrost aktywności choroby, dawkę GKS można było zwiększyć do maksymalnej początkowej dawki GKS, w okresie od 8. tygodnia do 40. tygodnia, bez stwierdzania braku odpowiedzi na leczenie w kolejnych ocenach aktywności choroby. Pacjenci, którzy wymagali zwiększenia dawki GKS powyżej wartości początkowej, mogli kontynuować badanie, ale w późniejszej ocenie aktywności choroby byli uznawani za niewykazujący odpowiedzi na leczenie

Populacja

Kryteria włączenia

- Wiek 18-70 lat w trakcie skryningu
- Masa ciała ≥ 40 kg w trakcie skryningu
- Diagnoza TRU wg kryteriów ACR 1982 (zmodyfikowane w 1997) ≥ 24 tygodnie przed podpisaniem zgody na udział w badaniu
- Stosowanie ≥ 1 z poniższych:
 - Doustny prednizon (tylko) w ramach SoC dla TRU, doustnie w dawce $\geq 7,5$ mg/dobę, ale ≤ 40 mg/dobę (lub odpowiednik) przez ≥ 8 tygodni przed rozpoczęciem badania, w dawce stabilnej ≥ 2 tygodnie przed randomizacją
 - Gdy doustny prednizon nie był jedynym lekiem w ramach SoC, dawka musiała wynosić ≤ 40 mg/dobę (lub odpowiednik) przez ≥ 2 tygodnie przed podpisaniem zgody na udział w badaniu, w dawce stabilnej ≥ 2 tygodnie przed randomizacją
 - Którykolwiek z poniższych leków podawany ≥ 12 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu, w stabilnej dawce ≥ 8 tygodni
 - Azatiopryna (≤ 200 mg/dziennie)
 - Przewlektymalaryczny (chlorochina, hydroksychlorochina, chinakryna)
 - Mykofenolan mofetylu $\leq 2,0$ g/dziennie lub kwas mykofenolowy $\leq 1,44$ g/dziennie
 - Metotreksat (≤ 25 mg/tygodniowo), doustny, podskórny (SC) lub domięśniowy (IM)
 - Mizorybina ≤ 150 mg/dziennie
- Spełnione ≥ 4 z 11 kryteriów ACR klasyfikacji TRU z 1997 roku (stanowiących modyfikację kryteriów z 1982 roku), w tym ≥ 1 z następujących:
 - seropozytywność dla ≥ 1 przeciwciał przeciwjądrowych (dodatni wynik testu na przeciwciała przeciwjądrowe [ANA], 1:80 lub wyższy, w teście immunofluorescencyjnym [IFA]),
 - podwyższone przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA (anty-dsDNA) [opisane jako wyniki niejednoznaczne lub pozytywne], i/lub
 - przeciwciała anty-Sm podwyższone powyżej normy (tj. wyniki pozytywne lub niejednoznaczne) w badaniu przesiewowym (w trakcie skryningu)
- Spełnienie poniższych kryteriów aktywności choroby w trakcie skryningu:
 - wartość SLEDAI-2K ≥ 6 i kliniczny SLEDAI-2K ≥ 4 .
Kliniczny SLEDAI-2K to wynik oceny SLEDAI-2K bez uwzględniania punktów związanych z wynikami badań laboratoryjnych moczu lub pomiarami immunologicznymi: i. Obejmuje punkty z następujących elementów klinicznych: zapalenie stawów, zapalenie mięśni, wysypka, łysienie, owrzodzenie błony śluzowej, zapalenie opłucnej, zapalenie osierdzia lub zapalenie naczyń; ii. Z wyłączeniem

TULIP-2 (NCT02446899; publikacje Bruce 2022b, Morand 2020, Furie 2021, Furie 2021a, Strand 2022, Tummala 2021, Vital 2022)

- punktów, które można przypisać gorączce, toczniowemu bólowi głowy lub organicznemu zespołowi mózgu
- Wynik BILAG-2004 ocena domeny narządów $\geq 1A$ lub $\geq 2B$
 - Ocena aktywności choroby wg PGA ≥ 1 na wizualnej skali analogowej w zakresie 0 (brak) do 3 (ciężka choroba)
 - Kliniczny SLEDAI-2K ≥ 4 w 1. dniu badania
 - Dawka GKS stabilna ≥ 2 tygodnie przed randomizacją
 - Stabilne dawki SoC dla TRU w momencie randomizacji
 - Spełnienie wszystkich następujących kryteriów gruźlicy (TB):
 - Brak utajonej lub czynnej gruźlicy przed skryningiem, z wyjątkiem utajonej gruźlicy z udokumentowanym ukończeniem odpowiedniego leczenia lub otrzymaniem leczenia profilaktycznego utajonej gruźlicy, gdy pacjent zobowiązał się do ukończenia pełnego okresu profilaktyki [w historii]
 - Brak oznak lub objawów sugerujących aktywną gruźlicę [wywiad lekarski lub badanie fizykalne]
 - Brak niedawnego bliskiego kontaktu z osobą z aktywną gruźlicą lub (jeśli taki kontakt miał miejsce) skierowanie do lekarza specjalizującego się w gruźlicy w celu poddania się dodatkowej ocenie przed randomizacją (odpowiednio udokumentowane) oraz, w uzasadnionych przypadkach, otrzymanie odpowiedniego leczenia utajonej gruźlicy w momencie lub przed pierwszym podaniem badanego produktu
 - Spełnienie 1 z poniższych kryteriów:
 - Ujemny wynik testu QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) w kierunku gruźlicy uzyskany w centralnym laboratorium w ciągu 12 tygodni przed randomizacją
 - Dodatni wynik testu QFT-G na gruźlicę uzyskany w okresie skryningu w centralnym laboratorium, w przypadku którego wykluczono aktywną gruźlicę i rozpoczęto odpowiednie leczenie utajonej gruźlicy przed podaniem pierwszej dawki badanego produktu, a pacjent zobowiązał się do ukończenia pełnego cyklu profilaktyki (mogło to oznaczać zakończenie profilaktyki w trakcie badania)
 - Nieokreślony (potwierdzony jako nieokreślony w powtórnym badaniu podczas skryningu) wynik testu QFT-G na gruźlicę uzyskany w trakcie skryningu w centralnym laboratorium z trwającym testem QFT-G na gruźlicę zgodnie z planem badania
 - RTG klatki piersiowej bez dowodów obecnej aktywnej gruźlicy bez śladów aktualnej aktywnej gruźlicy lub innej infekcji, lub starej aktywnej gruźlicy, nowotworu złośliwego lub klinicznie istotnych nieprawidłowości (chyba że z powodu TRU) uzyskane w trakcie skryningu lub w dowolnym czasie w ciągu 12 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu
 - Kobiety z niezmienioną szyjką macicy (brak zmian chorobowych) musiały mieć udokumentowany prawidłowy rozmaz Papanicolaou bez nowotworu złośliwego (np. śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy stopnia III, rak *in situ* lub gruczolakorak *in situ*) w ciągu 2 lat przed randomizacją
 - Każdy nieprawidłowy wynik rozmazu Papanicolaou udokumentowany w ciągu 2 lat przed randomizacją wymagał powtórzenia w celu potwierdzenia kwalifikacji pacjenta
 - Ujemny wynik testu β -hCG w surowicy podczas skryningu (wyłącznie pacjentki w wieku rozrodczym) i ujemny wynik testu ciążowego z moczu przed podaniem pierwszej dawki leku w badaniu i przed podaniem pierwszej dawki MMF
 - Stosowanie dwóch powszechnie uznanych metod antykoncepcyjnych od momentu skryningu do 12 tygodni po ostatniej dawce badanego leku, z wyjątkiem pacjentek chirurgicznie wysterylizowanych (tj. obustronne podwiązanie jajowodów, obustronne wycięcie jajników lub całkowita histerektomia), pacjentek z wysterylizowanym partnerem płci męskiej, pacjentek 1 rok po menopauzie lub praktykujących abstynencję. Zaprzestanie antykoncepcji po 12-tygodniowym okresie obserwacji powinno zostać omówione z odpowiedzialnym lekarzem
 - długotrwała abstynencja była dopuszczalną praktyką; jednak okresowa abstynencja, metoda kalendarykowa i metoda przerywana nie były akceptowalnymi metodami antykoncepcji
 - okres pomenopauzalny zdefiniowano jako ≥ 1 rok od ostatniej miesiączki, a pacjentka musiała mieć podwyższony poziom hormonu folikulotropowego wyższy niż wartość centralnego laboratorium dla okresu pomenopauzalnego podczas skryningu
 - Niewysterylizowani mężczyźni, którzy byli aktywni seksualnie z partnerką mogącą zajść w ciążę, musieli używać prezerwatywy (ze środkiem plemnikobójczym, jeśli jest dostępny w handlu) od 1. dnia do co najmniej 12 tygodni po otrzymaniu ostatniej dawki badanego produktu
 - Odpowiedni dostęp do żył obwodowych
 - Gotowość rezygnacji z innych leków będących w fazie badań w trakcie tego badania klinicznego

TULIP-2 (NCT02446899; publikacje Bruce 2022b, Morand 2020, Furie 2021, Furie 2021a, Strand 2022, Tummala 2021, Vital 2022)

Kryteria wykluczenia

- Pisemna zgoda na udział w badaniu
- Każdy stan, który w opinii badacza mógłby zaburzać ocenę badanego produktu lub interpretację oceny bezpieczeństwa pacjenta lub wyników badań
- Włączenie do innego badania klinicznego w ciągu 4 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w tym badaniu lub w ciągu 5 okresów półtrwania badanego leku stosowanego w tamtym badaniu (którekolwiek dłuższe)
- Wcześniejsze uczestnictwo w badaniu klinicznym dla anifrolumabu
- Kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę lub karmienie piersią w okresie od rozpoczęcia skryningu do końca 12-tygodniowego okresu oceny bezpieczeństwa po podaniu ostatniej dawki badanego leku i 6 tygodni po podaniu ostatniej dawki MMF (którekolwiek wystąpiło później)
- Aktualne uzależnienie od alkoholu, leków lub substancji chemicznych lub takie uzależnienie w ciągu 1 roku przed 1. dniem badania (wizyta 0)
- Duża operacja w ciągu 8 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu lub planowana poważna operacja w trakcie badania
- Spontaniczna lub indukowana aborcja, urodzenie martwego lub żywego dziecka lub ciąży ≤ 4 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu
- Wartości parametrów laboratoryjnych w trakcie skryningu:
 - AST $> 2,0 \times \text{GGN}$
 - ALT $> 2,0 \times \text{GGN}$
 - Całkowita bilirubina $> \text{GGN}$ (chyba, że z powodu zespołu Gilberta na podstawie oceny badacza)
 - Kreatynina w surowicy $> 2,0 \text{ mg/dl}$ (lub $> 181 \mu\text{mol/l}$)
 - Stosunek białka w moczu/kreatyniny $> 2,0 \text{ mg/mg}$ (lub $> 226,30 \text{ mg/mmol}$)
 - Neutrofile $< 1 \times 10^3/\mu\text{l}$ (lub $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$)
 - PLT $< 25 \times 10^3/\mu\text{l}$ (lub $< 25 \times 10^9/\text{l}$)
 - Hemoglobina $< 8 \text{ g/dl}$ (lub $< 80 \text{ g/l}$) lub $< 7 \text{ g/dl}$ (lub $< 70 \text{ g/l}$) jeśli związane ze TRU, np. w aktywnej niedokrwistości hemolitycznej
 - Hemoglobina glikowana $> 8\%$ (lub $> 0,08$) w trakcie skryningu (dotyczy pacjentów z cukrzycą)
- Klinicznie istotny zespół zapalenia naczyń niezwiązany z TRU, aktualnie lub w przeszłości. Pacjenci, u których wystąpiło zapalenie naczyń jako objaw TRU, mogli zostać zakwalifikowani do badania
- Myśli samobójcze (ciężkość 4 lub 5) w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub jakiegokolwiek zachowania samobójczego w ciągu ostatnich 12 miesięcy na podstawie oceny za pomocą skali oceny nasilenia samobójstwa Columbia (C-SSRS) podczas skryningu lub na początku badania (w wywiadzie lub udokumentowane)
- Aktywny ciężki lub niestabilny neuropsychiatryczny TRU obejmujący, ale nie wyłącznie, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; zapalenie naczyń mózgowych; mielopatia; zespoły demielinizacyjne (rosnąca, poprzeczna, ostra zapalna poliradikulopatia demielinizacyjna); ostry stan splątania; upośledzony poziom świadomości; psychoza; ostry zespół udaru lub udaru; neuropatia czaszkowa; stan padaczkowy; ataksja mózdkowa; i jednonerwowe zapalenie wielonerwowe; który mógł spowodować, że pacjent nie był w stanie w pełni zrozumieć podpisanej zgody na udział w badaniu lub, w opinii badacza, standard opieki określony w protokole, który był niewystarczający do kontrolowania neurologicznych cech TRU i wykorzystanie bardziej agresywnego podejścia terapeutycznego, takie jak dodanie dożylnego cyklofosfamidu i/lub wysokodawkowej terapii pulsowej GKS dożylnym lub innych terapii niedozwolonych w protokole, które były wskazane lub oczekiwane do podania
- Aktywna ciężka choroba nerek spowodowana przez TRU, w której (w opinii badacza) SoC określona w protokole była niewystarczająca i wskazane było zastosowanie bardziej agresywnego podejścia terapeutycznego, takiego jak dodanie dożylnego cyklofosfamidu i/lub dożylnej terapii pulsacyjnej GKS dożylnie w dużych dawkach, lub innych metod leczenia niedozwolonych w protokole
- Rozpoznanie (w ciągu 1 roku od podpisania zgody na udział w badaniu) mieszanej choroby tkanki łącznej (zespół Sharpa) lub zespoły nakładania się TRU i twardziny układowej, jak zaznaczono poniżej:
 - Zespół nakładania się TRU z zapaleniem mięśni lub RZS podczas skryningu był dozwolony, pod warunkiem, że pacjent spełniał również kryteria klasyfikacji jako TRU; lub

TULIP-2 (NCT02446899; publikacje Bruce 2022b, Morand 2020, Furie 2021, Furie 2021a, Strand 2022, Tummala 2021, Vital 2022)

- Mieszana choroba tkanki łącznej w przeszłości, która z czasem rozwinęła się w rozpoznanie TRU, była dozwolona, pod warunkiem, że rozpoznanie TRU było obecne przez co najmniej 1 rok
- Rozpoznanie katastrofalnego lub ciężkiego zespołu antyfosfolipidowego w ciągu 1 roku przed podpisaniem zgody na udział w badaniu (zespół antyfosfolipidowy odpowiednio kontrolowany przez terapię przeciwzakrzepową przez ≥ 3 miesiące był dopuszczalny)
- Choroba zapalna stawów lub skóry inna niż TRU aktualnie lub w przeszłości, która w opinii badacza może zakłócać ocenę zapalenia stawów lub skóry i zaburzać ocenę aktywności choroby
- Jakiegokolwiek choroba inna niż TRU, która wymagała leczenia doustnymi lub pozajelitowymi GKS przez łącznie ponad 2 tygodnie w ciągu ostatnich 24 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu
- Otrzymanie któregokolwiek z poniższych:
 - U osób stosujących prednizon (tylko): dodanie nowej doustnej terapii prednizonem (lub odpowiednik) w trakcie 8 tygodni przed 1 dniem badania lub jakakolwiek zmiana lub zakończenie aktualnie stosowanej dawki prednizonu w trakcie 2 tygodni przed randomizacją
 - U osób stosujących inne SOB oprócz prednizonu:
 - dodanie nowej doustnej terapii prednizonem (lub odpowiednik) w trakcie 8 tygodni przed 1 dniem badania lub jakakolwiek zmiana lub zakończenie aktualnie stosowanej dawki prednizonu w trakcie 2 tygodni przed randomizacją
 - dodanie nowej dawki, zmiana lub zakończenie stosowania aktualnej dawki następujących leków: AZA, leki przeciwmalaryczne (chlorochina, hydroksychlorochina, chinakryna), MMF, MTX p.o., s.c. lub i.m., mizorybina
 - AZA >200 mg/dziennie
 - Mykofenolan mofetylu >2 g/dziennie lub kwas mykofenolowy $>1,44$ g/dziennie
 - p.o., s.c., IV MTX >25 mg/tydzień
 - mizorybina >150 mg/dziennie
 - jakakolwiek zmiana schematu podawania p.o., s.c. lub i.m. MTX w trakcie 8 tygodni przed ICF
 - stosowanie leku będącego w fazie badań w ciągu 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania przed ICF (w zależności co dłuższe)
 - wcześniejsze stosowanie anifrolumabu
 - stosowanie dostępnych na rynku leków biologicznych w czasie 5 okresów półtrwania przed ICF
 - terapia zubożająca komórki B (w tym między innymi okrelizumab, ofatumumab, obinutuzumab lub rytuksymab) ≤ 26 tygodni przed ICF (atacicept <40 tygodni). Jeśli terapia zubożająca limfocyty B była stosowana > 26 tygodni wcześniej (atacicept 40 tygodni), bezwzględna liczba limfocytów B (komórki CD19+) poniżej DGN lub mniejsza niż wartość wyjściowa przed zastosowaniem terapii zubożającej limfocyty B (w zależności od tego, która z tych wartości była niższa) była wykluczająca (ocena w czasie skryningu przez centralne laboratorium)
 - epratuzumab lub tabalumab ≤ 26 tygodni lub belimumab <12 tygodni przed ICF
 - alergia lub reakcja nadwrażliwości na jakikolwiek składnik badanego leku lub terapię ludzkimi gamma globulinami
 - regularne stosowanie >1 NLPZ w ciągu 2 tygodni przed 1 dniem badania lub otrzymanie zmieniających się dawek NLPZ w ciągu 2 tygodni przed 1 dniem badania
 - dostawowe, domięśniowe lub IV GKS w ciągu 6 tygodni przed 1 dniem badania
 - jakakolwiek żywa lub atenuowana szczepionka w ciągu 8 tygodni przed ICF (akceptowalne podanie szczepionki inaktywowanej)
 - podanie szczepionki przeciw gruźlicy BCG w ciągu 1 roku przed ICF
 - transfuzja krwi w ciągu 4 tygodni przed ICF
- Pierwotny niedobór odporności, splenektomia lub jakiegokolwiek inne schorzenia, które predysponuje pacjenta do zakażenia, lub dodatni wynik w kierunku wirusem HIV potwierdzony przez laboratorium centralne podczas skryningu (pacjenci odmawiający wykonania badania w kierunku HIV w czasie skryningu nie będą kwalifikować się do udziału w badaniu)
- Potwierdzony dodatni test serologiczny na obecność wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) dla:
 - Antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B
 - Przeciwciała rdzeniowe wirusa zapalenia wątroby typu B (HBcAb) i DNA HBV wykryte powyżej dolnej granicy oznaczalności za pomocą testu odruchowego przeprowadzonego przez laboratorium centralne podczas skryningu
- Dodatni wynik testu na przeciwciała przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C

TULIP-2 (NCT02446899; publikacje Bruce 2022b, Morand 2020, Furie 2021, Furie 2021a, Strand 2022, Tummala 2021, Vital 2022)

- Każde ciężkie zakażenie wirusem opryszczki w dowolnym momencie przed randomizacją (wizyta w tygodniu 0), w tym między innymi opryszczka rozsiana (kiedykolwiek), opryszczkowe zapalenie mózgu (kiedykolwiek), nawracający półpasiec (definiowany jako 2 epizody w ciągu 2 lat) lub opryszczka oczna (kiedykolwiek)
- Każde zakażenie wirusem półpaśca, wirusem cytomegalii (CMV) lub wirusem Epsteina-Barra, które nie ustąpiło całkowicie w ciągu 12 tygodni przed podpisaniem ICF
- Zakażenie oportunistyczne wymagające hospitalizacji lub dożylnego leczenia przeciwbakteryjnego w ciągu 3 lat od randomizacji
- Którekolwiek z poniższych:
 - Klinicznie istotne przewlekłe zakażenie (np. zapalenie kości i szpiku, rozstrzenie oskrzeli) w ciągu 8 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu (przewlekłe zakażenie paznokci były dozwolone)
 - Każde zakażenie wymagające hospitalizacji lub leczenia dożylnymi lekami przeciwinfekcyjnymi nieukończony co najmniej 4 tygodnie przed podpisaniem ICF 24.
- Jakakolwiek infekcja wymagająca doustnych leków przeciwinfekcyjnych (w tym przeciwwirusowych) w ciągu 2 tygodni przed 1. dniem badania
- Nowotwór, z wyjątkiem:
 - Rak płaskonabłonkowy lub podstawnokomórkowy skóry z udokumentowanym sukcesem terapii z intencją wyleczenia ≥ 3 miesiące przed 1 dniem badania
 - Rak szyjki macicy *in situ* leczony z widocznym sukcesem terapią z intencją wyleczenia ≥ 1 rok przed 1 dniem badania

Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD) [lata]	Liczba kobiet, n (%)	SLEDAI-2K, średni wynik (SD)	BILAG-2004, n (%)	PGA, średni wynik (SD)	SDI, średni wynik (SD)
ANI 300 N = 180	43,1 (12,0)	168 (93,3%)	11,4 (3,6)	$\geq 1A$: 81 (45,0%) Brak A i $\geq 2B$: 91 (50,6%)	1,68 (0,41)	0,5 (0,9)
PBO N = 182	41,1 (11,5)	170 (93,4%)	11,5 (3,9)	$\geq 1A$: 95 (52,2%) Brak A i $\geq 2B$: 78 (42,9%)	1,76 (0,40)	0,5 (0,8)
Wyjściowe różnice między grupami	Wyjściowe charakterystyki demograficzne, kliniczne i stosowanego leczenia w momencie włączenia wskazywały na populację z umiarkowanym do ciężkiego TRU i były dobrze zbalansowane między grupami.					

Przeptyw chorych	Skryning	Randomizacja	Otrzymanie leczenia	Przedwczesne zakończenie leczenia					Ukończenie pełnego leczenia
				ogółem	AEs	pogorszenie stanu	brak skuteczności	utrata z obserwacji	
ANI 300		181	180 (99,4%)	27 (15,0%)	5 (2,8%)	2 (1,1%)	2 (1,1%)	2 (1,1%)	153 (85,0%)
PBO	649	184	182 (98,9%)	52 (28,6%)	14 (7,7%)	4 (2,2%)	12 (6,6%)	3 (1,6%)	130 (71,4%)
Ogółem		365	362 (99,2%)	79 (21,6%)	19 (5,2%)	6 (1,6%)	14 (3,8%)	5 (1,4%)	283 (77,5%)

Wyniki

Analiza skuteczności

	ANI N = 180	PBO N = 182	MD (95% CI)
Odpowiedź BICLA, ocena po 52 tygodniach	86/180 (47,8%)	57/182 (31,5%)	16,3 (6,3; 26,3), p=0,001
Odpowiedź BICLA, ocena po 52 tygodniach, podgrupa z wysoką IFNGS	72/150 (48,0%)	46/151 (30,7%)	17,3 (6,5; 28,2), p=0,002

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

TULIP-2 (NCT02446899; publikacje Bruce 2022b, Morand 2020, Furie 2021, Furie 2021a, Strand 2022, Tummala 2021, Vital 2022)

Utrzymane zmniejszenie dawki doustnych GKS do docelowego poziomu od 40 do 52 tygodnia	45/87 (51,5%)	25/83 (30,2%)	21,2 (6,8; 35,7), p=0,01
≥50% zmniejszenie wyniku CLASI po 12 tygodniach wśród chorych z wyjściowym CLASI ≥10	24/49 (49,0%)	10/40 (25,0%)	24,0 (4,3; 43,6), p=0,04
≥50% zmniejszenie TJC i SJC po 52 tygodniach	30/71 (42,2%)	34/90 (37,5%)	4,7 (-10,6; 20,0), p=0,55
Średnia roczna częstość zaostrzeń po 52 tygodniach	0,43	0,64	0,67 (0,48; 0,94), p=0,08

Analiza bezpieczeństwa

	ANI N = 180	PBO N = 182
Jakiegokolwiek AEs	159 (88,3%)	153 (84,1%)
SAEs	15 (8,3%)	31 (17,0%)
Zgon z powodu AEs	1 (0,6%)	0
Zakończenie leczenia z powodu AEs	5 (2,8%)	13 (7,1%)
AESI	25 (13,9%)	18 (9,9%)
Półpasiec	13 (7,2%)	2 (1,1%)
Nieoportunistyczne, poważne zakażenia	5 (2,8%)	10 (5,5%)
Grypa	4 (2,2%)	6 (3,3%)
Gruźlica	3 (1,7%)	0
Istotne (<i>major</i>) zdarzenia sercowo-naczyniowe	1 (0,6%)	0
Rak	0	1 (0,5%)
SAEs występujące u ≥2 pacjentów badaniu		
Zapalenie płuc (<i>pneumonia</i>)	3 (1,7%)	7 (3,8%)
Wirusowe zakażenia przewodu pokarmowego	2 (1,1%)	0
Pogorszenie objawów TRU	1 (0,6%)	6 (3,3%)
Złamanie kości promieniowej	0	2 (1,1%)
AEs z częstością ≥5% w grupie ANI		
Zakażenie górnych dróg oddechowych	39 (21,7%)	18 (9,9%)
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	28 (15,6%)	20 (11,0%)
Reakcje związane z wlewem leku	25 (13,9%)	14 (7,7%)
Zapalenie oskrzeli	22 (12,2%)	7 (3,8%)
Zakażenie dróg moczowych	20 (11,1%)	25 (13,7%)
Półpasiec	13 (7,2%)	2 (1,1%)
Zapalenie zatok	12 (6,7%)	9 (4,9%)
Ból stawów	10 (5,6%)	6 (3,3%)
Ból pleców	10 (5,6%)	3 (1,6%)
Kaszel	10 (5,6%)	6 (3,3%)

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

TULIP-2 (NCT02446899; publikacje Bruce 2022b, Morand 2020, Furie 2021, Furie 2021a, Strand 2022, Tummala 2021, Vital 2022)

Uwagi

- Randomizacja blokowa, w stosunku 1:1, za pomocą IXRS (*interactive voice/web response system*), sponsor badania był odpowiedzialny za wygenerowanie schematu randomizacji (przy użyciu systemu Grand); czynniki stratyfikacji: punktacja SLEDAI-2K (<10 vs ≥10 punktów), początkowa dawka GKS (<10 vs ≥10 mg/dziennie), status typu I IFNGS (wysoki vs niski) [występowanie wysokiej ekspresji genów sygnatury genowej interferonu I]
- Zaślepienie: podwójne; anifrolumab i placebo (ze względu na różny wygląd) umieszczone w nieprzezroczystych, identycznych opakowaniach, umożliwiających utrzymanie zaślepienia; na końcowym etapie przygotowania worka infuzyjnego nie możliwe było utrzymanie zaślepienia podawanych interwencji, w związku z czym przygotowywanie interwencji było przeprowadzane przez przeszkolonego, niezależnego członka zespołu, który nie był zaangażowany w postępowanie z pacjentami objętymi badaniem; pacjenci, badacze i osoby zaangażowane w leczenie, ocenę kliniczną i monitorowanie pacjentów nie byli świadomi otrzymywanego leczenia

13.11.4 TULIP-LN1

Tabela 103. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania TULIP-LN1.

TULIP-LN1 (NCT02547922; publikacja Jayne 2022)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	66 ośrodków w 16 krajach (w tym w Polsce)	Sponsor	AstraZeneca
Okres obserwacji	52 tygodnie + 8 tygodni obserwacji pod kątem oceny bezpieczeństwa [<i>safety follow up</i>] lub 52 tygodnie drugiego roku leczenia [<i>second-year treatment period</i>] pod warunkiem spełnienia kryteriów włączenia		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że włączenie po 50 pacjentów do każdej z grup, umożliwi wykazanie różnicy między grupami (łączone grupy anifrolumabu vs placebo) wielkości ≤0,76 w zmianie 24h UPCR w 52 tygodniu w stosunku do wartości początkowej, z ~87% mocą i dwustronnym poziomem istotności 0,0499.		
Analiza statystyczna	Do oceny głównego punktu końcowego wykorzystano model efektów mieszanych z powtarzanimi pomiarami, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji. Drugorzędowe dychotomiczne punkty końcowego oceniano metodą Cochran-Mantel-Haenszel, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji. Pacjenci, którzy zakończyli leczenie (również ci wycofani z badania) byli uznawani za niewykazujących odpowiedzi na leczenie. Brakujące dane imputowano ostatnim dostępnym wynikiem (LOCF, z ang. <i>last observation carried forward</i>); pacjenci z brakującymi danymi dla ≥2 kolejnych pomiarów byli uznawani za niewykazujących odpowiedzi na leczenie. Drugorzędowe ciągłe punkty końcowe oceniano modelem efektów mieszanych, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji. Analizy skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniały pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę anifrolumabu lub placebo (zmodyfikowana populacja ITT [mITT]). Analiza bezpieczeństwa wykonana w sposób opisowy.		
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • Średnia zmiana 24h UPCR [stosunek białka do kreatyniny w moczu] od wartości wyjściowej do 52 tygodnia 		

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

TULIP-LN1 (NCT02547922; publikacja Jayne 2022)**Drugorzędowe punkty końcowe:**

- Odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź nerkową na leczenie (CRR, z ang. *complete renal response*) w 52 tygodniu
- Średnia zmiana UPCR w czasie
- Odsetek pacjentów uzyskujących utrzymujące się zmniejszenie dawki doustnych GKS
- Odsetek pacjentów uzyskujących alternatywną odpowiedź CRR (aCRR)
- Odsetek pacjentów uzyskujących CRR i utrzymujące się zmniejszenie dawki doustnych GKS
- Średnie zmiany wyniku SLEDAI-2K, PGA (*Physician's Global Assessment*), PtGA (*Patient's Global Assessment*)
- Ocena bezpieczeństwa

Interwencja i komparatory

- **Anifrolumab (ANI)** w dawce 300 mg dożylnie (IV) co 4 tygodnie (q4w) przez 48 tygodni
- **Placebo (PBO)** dożylnie (IV) co 4 tygodnie (q4w) przez 48 tygodni
- Anifrolumab (ANI) w zintensyfikowanej dawce: 900 mg przez 3 podania, a następnie 300 mg, co 4 tygodnie- dawkowanie niezgodne z zalecanym w ChPL, w związku z czym grupa ta nie została uwzględniona w niniejszym raporcie i jej wynik nie będą prezentowane

Dodatkowe leczenie:

- Standardowa terapia LN doustnymi GKS i MMF.
- Wszyscy pacjenci otrzymywali pulsy dożylnie podawanego metyloprednizolonu (500 mg) w ciągu 10 dni od randomizacji.
- Obowiązkowa była redukcja doustnych GKS do docelowej dawki ≤ 10 mg/dobę do 12. tygodnia i $\leq 7,5$ mg/dobę do 24. tygodnia (prednizon lub jego odpowiednik).
- MMF zmniejszano do docelowej dawki 2 g/dobę do 8 tygodnia. Modyfikacje dawki MMF były dozwolone dla suboptymalnych odpowiedzi, toksyczności lub nietolerancji. W tygodniach 40.-52. wymagane były stabilne dawki doustnych GKS i MMF

Mykofenolan mofetylu (MMF)

Modyfikacje dawki ze względu na niewystarczającą odpowiedź (zdefiniowaną przez wartości UPCR), toksyczność lub nietolerancję leczenia były dozwolone w razie potrzeby, w oparciu o następujące wytyczne:

- W dowolnym momencie badania: Dozwolone było zmniejszenie MMF poniżej dawki minimalnej ($\leq 1,0$ g/dobę) przez ≤ 14 dni lub w przypadku AEs związanych z MMF
- W czasie 52-tyg. okresu z podwójnym zaślepieniem: Wcześniej zaplanowane dostosowanie dawki do docelowej dawki 2 g/dobę do tygodnia 8. Dopuszczalne modyfikacje dawki w tym okresie ze względu na niewystarczającą odpowiedź, toksyczność lub nietolerancję były następujące:
 - Niewystarczająca odpowiedź: Maksymalna dawka 3 g/dobę była dozwolona do 24. tygodnia, ale musiała zostać zmniejszona do ≤ 2 g/dobę do 32. tygodnia; dawka musiała być stabilna w tygodniach 40-52
 - Lokalne standardy praktyki: Dozwolona była niższa dawka niż docelowa 2 g/dobę (np. dla pacjentów o) do minimum 1 g/dobę w tygodniach 8-52

W dowolnym momencie trwania badania, jeśli przerwano podawanie MMF i rozpoczęto podawanie innego leku immunosupresyjnego, badany lek był wycofywany.

Glikokortykosteroidy (GKS)

- Maksymalna dopuszczalna dawka początkowa 0,5 mg/kg/dziennie prednizonu (lub odpowiednik), ale ≤ 40 mg/dobę.
- W czasie randomizacji, przed podaniem leku, podawano puls metyloprednizolonu 500 mg (chyba, że w okresie 10 dni przed randomizacją podano ≥ 500 mg prednizonu).
 - W przypadku zwiększonej aktywności nerkowej i pozanerkowej dozwolony 1 dodatkowy puls metyloprednizolonu (≤ 500 mg, z możliwością podzielenia dawki na 2 kolejne dni) w tygodniach 0-8
 - Wcześniej zaplanowane zmniejszenie dawki doustnego GKS do docelowej wartości równoważnej ≤ 10 mg/dobę prednizonu do 12. tygodnia i $\leq 7,5$ mg/dobę do 24. tygodnia
 - Tempo zmniejszania dawki zależne od badacza

Wytyczne do modyfikacji dawkowania doustnych GKS 52-tyg. okresu z podwójnym zaślepieniem:

- Zwiększenie i zmniejszenie dawki sterydów (*burst and taper*):
 - dawka doustnych GKS zwiększona do maksymalnej dawki dobowej odpowiadającej 40 mg/dobę prednizonu przez ≤ 14 dni
 - dawka musi zostać zmniejszona do wartości mniejszej lub równej dawce początkowej do końca dnia 15

TULIP-LN1 (NCT02547922; publikacja Jayne 2022)

- dozwolone maksymalnie 1 wstrzyknięcie GKS dostawowych, do pochewki ścięgna lub do torebki (całkowita dawka MTP ≤ 80 mg lub ekwiwalentu); tacy pacjenci nie mogli otrzymać doustnych GKS w wysokiej dawce (i odwrotnie)
- podanie wysokiej dawki GKS nie mogło przekroczyć 40 tygodnia
- Niewydolność nadnerczy: Jeśli było klinicznie uzasadnione, dozwolona była 1 z następujących dawek steroidu (oprócz podania doustnych GKS z następującym zmniejszeniem). Pacjenci, którzy otrzymali jeden z tych schematów w celu zapobiegania niewydolności nadnerczy w tygodniach 40- 50, zostali uznani za stosujących leki z ograniczonym dostępem i w późniejszej ocenie uznani za niewykazujących odpowiedzi na leczenie:
 - Hydrokortyzon doustny lub dożylny ≤ 100 mg co 8 godzin pierwszego dnia, a następnie połowa tej dawki przez 2 dni przed powrotem do zwykłej dawki
 - Pacjenci, którzy przyjmowali prednizon $\leq 7,5$ mg/dobę lub jego odpowiednik, mogli otrzymywać dodatkowo 7,5 mg/dobę do łącznej dawki 15 mg/dobę prednizonu doustnie lub jego odpowiednika przez ≤ 14 dni
- Puls MTP: w przypadku zwiększonej aktywności nerkowej i pozanerkowej dozwolony 1 dodatkowy puls MTP ≤ 500 mg (poza tym podawanym podczas randomizacji)
- W przypadku zwiększenia aktywności TRU podczas zmniejszania dawki doustnych GKS, dawka mogła zostać zwiększona do dawki równej lub mniejszej od początkowej
- Dawka doustnych GKS mogła zostać zmniejszona poniżej docelowej dawki 7,5 mg/dobę do 40 tygodnia (wg decyzji badacza); zabronione zmniejszanie dawki w tygodniach 40-52

Leczenie towarzyszące:

- Leki przeciwmalaryczne

Dawka leków przeciwmalarycznych miała pozostać stabilna przez cały czas trwania badania, z wyjątkiem sytuacji, gdy zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia było konieczne w celu opanowania działań niepożądanych związanych z przeciwmalarycznymi. Pacjent mógł pozostać w badaniu, nawet jeśli leczenie przeciwmalaryczne zostało przerwane

- Leki hipotensyjne i statyny
 - Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) lub blokery receptora angiotensyny (ARB) dozwolone dostosowanie do 4. tygodnia, celem optymalizacji ich działania hipotensyjnego
 - Celem optymalizacji ciśnienia tętniczego krwi zezwalano na zmiany w innych klasach leków hipotensyjnych (blokery kanału wapniowego, β -blokery, α -blokery)
 - statyny utrzymywane w stałych dawkach po 1. Dniu; zmniejszenie dawki dozwolone tylko w celu ustąpienia AE związanych ze statynami
 - kolestyramina- zakończona przed dniem randomizacji

Leczenie zabronione: stos. po podpisaniu zgody na udział w badaniu prowadziło do zakończenia stos. badanego leku

- Cyklofosfamid
- Interferon (IFN) ($\alpha 2a$ i $\alpha 2b$, $\beta 1a$ i $\beta 1b$ oraz pegylowany IFN $\alpha 2a$ i IFN $\alpha 2b$)
- Leki będące w fazie badań
- Biologiczne immunomodulatory (w tym belimumab, abatacept i rytuksymab)
- Tofacytynib
- Szczepionki żywe lub atenuowane
- Szczepionka BCG
- Dowolna terapia immunoglobulinami
- Przekroczenie liczby lub dawki dozwolonych w protokole impulsów metyloprednizolonu (doustnie lub dożylnie)

Leczenie ratunkowe:

- W przypadku pogorszenia LN lub TRU, w dowolnym momencie badania (wg decyzji głównego badacza), pacjenci mogli otrzymać leczenie doraźne, np. cyklofosfamid, glikokortykoid w dużych dawkach (IV i/lub doustnie) oraz rytuksymab; powodowało to zakończenie stosowania badanego produktu

Leki podlegające ograniczeniom:

- obejmowały niedopuszczalne przez protokół zmiany modyfikatorów odporności lub leków immunosupresyjnych podczas badania.
- W przypadku otrzymania jednego z poniższych leków, konieczne było powiadomienie monitora medycznego, który decydował, czy pacjent może kontynuować badanie z jednoczesnym stwierdzeniem u niego braku odpowiedzi na leczenie:
 - Azatiopryna
 - Metotreksat

TULIP-LN1 (NCT02547922; publikacja Jayne 2022)

- Leflunomid
- Takrolimus
- Mizorybina
- Cyklosporyna
- Cholestyramina
- Zwiększenie dawki GKS (z wyjątkiem pulsów MTP) powyżej dopuszczalnych w protokole dawek lub czasu trwania
- Kortykosteroidy o długim biologicznym okresie półtrwania (np. deksametazon, betametazon)

Populacja**Kryteria
włączenia**

- Wiek 18-70 lat
- Aktywne, proliferacyjne toczniowe zapalenie nerek (LN), diagnoza potwierdzona lokalnie, biopsją nerek w ciągu 3 miesięcy przed zgodą na udział w badaniu lub w trakcie skryningu:
 - klasa III lub IV (\pm współistniejąca klasa V) wg WHO lub kryteriów ISN/RPS (*International Society of Nephrology and the Renal Pathology Society*) 2003
 - UPCR >1 mg/mg (113,17 mg/mmol) [stosunek białka do kreatyniny w moczu]
 - eGFR \geq 35 ml/min/1,73 m² [szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej]
- Spełnione \geq 4 z 11 kryteriów ACR klasyfikacji TRU z 1997 roku, w tym \geq 1 z następujących:
 - seropozytywność dla \geq 1 przeciwciał przeciwjądrowych (dodatni wynik testu na przeciwciała przeciwjądrowe [ANA], 1:40 lub wyższy, w teście immunofluorescencyjnym),
 - podwyższone przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA (anty-dsDNA) [opisane jako wyniki niejednoznaczne lub pozytywne], i/lub
 - przeciwciała anty-Sm podwyższone powyżej normy (tj. wyniki pozytywne lub niejednoznaczne) w badaniu przesiewowym (w trakcie skryningu)
- Masa ciała \geq 40,0 kg w momencie skryningu
- Spełnienie wszystkich następujących kryteriów gruźlicy (TB):
 - Brak utajonej lub czynnej gruźlicy przed skryningiem, z wyjątkiem utajonej gruźlicy z udokumentowanym ukończeniem odpowiedniego leczenia lub otrzymaniem leczenia profilaktycznego utajonej gruźlicy, gdy pacjent zobowiązał się do ukończenia pełnego okresu profilaktyki [w historii]
 - Brak oznak lub objawów sugerujących aktywną gruźlicę [wywiad lekarski lub badanie fizykalne]
 - Brak niedawnego bliskiego kontaktu z osobą z aktywną gruźlicą lub (jeśli taki kontakt miał miejsce) skierowanie do lekarza specjalizującego się w gruźlicy w celu poddania się dodatkowej ocenie przed randomizacją (odpowiednio udokumentowane) oraz, w uzasadnionych przypadkach, otrzymanie odpowiedniego leczenia utajonej gruźlicy w momencie lub przed pierwszym podaniem badanego produktu
- Spełnienie 1 z poniższych kryteriów:
 - Ujemny wynik testu QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) w kierunku gruźlicy uzyskany w centralnym laboratorium w ciągu 12 tygodni przed randomizacją
 - Dodatni wynik testu QFT-G na gruźlicę uzyskany w okresie skryningu w centralnym laboratorium, w przypadku którego wykluczono aktywną gruźlicę i rozpoczęto odpowiednie leczenie utajonej gruźlicy przed podaniem pierwszej dawki badanego produktu, a pacjent zobowiązał się do ukończenia pełnego cyklu profilaktyki (mogło to oznaczać zakończenie profilaktyki w trakcie badania)
 - Nieokreślony (potwierdzony jako nieokreślony w powtórnym badaniu podczas skryningu) wynik testu QFT-G na gruźlicę uzyskany w trakcie skryningu w centralnym laboratorium z trwającym testem QFT-G na gruźlicę zgodnie z planem badania
- RTG klatki piersiowej bez dowodów obecnej aktywnej gruźlicy bez śladów aktualnej aktywnej gruźlicy lub innej infekcji, lub starej aktywnej gruźlicy, nowotworu złośliwego lub klinicznie istotnych nieprawidłowości (chyba że z powodu TRU) uzyskane w trakcie skryningu lub w dowolnym czasie w ciągu 12 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu
- Kobiety z niezmienioną szyjką macicy (brak zmian chorobowych) musiały mieć udokumentowany prawidłowy rozmaz Papanicolaou bez nowotworu złośliwego (np. śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy stopnia III, rak *in situ* lub gruczolakorak *in situ*) w ciągu 2 lat przed randomizacją
 - Każdy nieprawidłowy wynik rozmazu Papanicolaou udokumentowany w ciągu 2 lat przed randomizacją wymagał powtórzenia w celu potwierdzenia kwalifikacji pacjenta

TULIP-LN1 (NCT02547922; publikacja Jayne 2022)**Kryteria
wykluczenia**

- Ujemny wynik testu β -hCG w surowicy podczas skryningu (wyłącznie pacjentki w wieku rozrodczym) i ujemny wynik testu ciążowego z moczu przed podaniem pierwszej dawki leku w badaniu i przed podaniem pierwszej dawki MMF
 - Stosowanie dwóch powszechnie uznanych metod antykoncepcyjnych od momentu skryningu do 12 tygodni po ostatniej dawce badanego leku, z wyjątkiem pacjentek chirurgicznie wysterylizowanych (tj. obustronne podwiązanie jajowodów, obustronne wycięcie jajników lub całkowita histerektomia), pacjentek z wysterylizowanym partnerem płci męskiej, pacjentek 1 rok po menopauzie lub praktykujących abstynencję. Zaprzestanie antykoncepcji po 12-tygodniowym okresie obserwacji powinno zostać omówione z odpowiedzialnym lekarzem
 - długotrwała abstynencja była dopuszczalną praktyką; jednak okresowa abstynencja, metoda kalendarszykowa i metoda przerywana nie były akceptowalnymi metodami antykoncepcji
 - okres pomenopauzalny zdefiniowano jako ≥ 1 rok od ostatniej miesiączki, a pacjentka musiała mieć podwyższony poziom hormonu folikulotropowego wyższy niż wartość centralnego laboratorium dla okresu pomenopauzalnego podczas skryningu
 - Niewysterylizowani mężczyźni, którzy byli aktywni seksualnie z partnerką mogącą zajść w ciążę, musieli używać prezerwatywy (ze środkiem plemnikobójczym, jeśli jest dostępny w handlu) od 1. dnia do co najmniej 12 tygodni po otrzymaniu ostatniej dawki badanego produktu
 - Gotowość rezygnacji z innych leków będących w fazie badań w trakcie tego badania klinicznego
 - Pisemna zgoda na udział w badaniu
-
- Każdy stan, który w opinii badacza mógłby zaburzać ocenę badanego produktu lub interpretację oceny bezpieczeństwa pacjenta lub wyników badań
 - Znana nietolerancja MMF $\leq 1,0$ g/dziennie
 - Włączenie do innego badania klinicznego w ciągu 4 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w tym badaniu lub w ciągu 5 okresów półtrwania badanego leku stosowanego w tamtym badaniu (którekolwiek dłuższe)
 - Wcześniejsze uczestnictwo w badaniu klinicznym dla anifrolumabu
 - Kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę lub karmienie piersią w okresie od rozpoczęcia skryningu do końca 12-tygodniowego okresu oceny bezpieczeństwa po podaniu ostatniej dawki badanego leku i 6 tygodni po podaniu ostatniej dawki MMF (którekolwiek wystąpiło później)
 - Aktualne uzależnienie od alkoholu, leków lub substancji chemicznych lub takie uzależnienie w ciągu 1 roku przed 1. dniem badania (wizyta 0)
 - Duża operacja w ciągu 8 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu lub planowana poważna operacja w trakcie badania
 - Spontaniczna lub indukowana aborcja, urodzenie martwego lub żywego dziecka lub ciąża ≤ 4 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu
 - Diagnoza LN czystej klasy V (błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek). Było to oparte na biopsji nerki wykonanej w ciągu 3 miesięcy przed podpisaniem ICF lub w okresie przesiewowym
 - Dializy w ciągu 12 miesięcy przed podpisaniem zgody na udział w badaniu lub spodziewana potrzeba leczenia nerkozastępczego (dializy lub przeszczep nerki) w okresie 6 miesięcy po włączeniu
 - Choroby nerek aktualnie lub w przeszłości (inne niż LN), które w opinii badacza mogą zakłócać ocenę LN i zakłócać ocenę aktywności choroby (np. nefropatia cukrzycowa)
 - Wartości parametrów laboratoryjnych w trakcie skryningu:
 - AST $> 2,5 \times \text{GGN}$
 - ALT $> 2,5 \times \text{GGN}$
 - Całkowita bilirubina $> \text{GGN}$ (chyba, że z powodu zespołu Gilberta na podstawie oceny badacza)
 - Hemoglobina glikowana $> 8\%$ (lub $> 0,08$) w trakcie skryningu (tylko pacjenci z cukrzycą)
 - Neutrofile $< 1 \times 10^3 / \mu\text{l}$ (lub $< 1,0 \text{ G/l}$)
 - PLT $< 25 \times 10^3 / \mu\text{l}$ (lub $< 25 \text{ G/l}$)
 - Hemoglobina $< 8 \text{ g/dl}$ (lub $< 80 \text{ g/l}$)
 - Nieprawidłowe wyniki EKG, które w opinii badacza mogą zagrażać bezpieczeństwu pacjenta w trakcie badania
 - Pacjenci, którzy w momencie podpisania zgody na udział w badaniu przekroczyli limity leczenia immunosupresyjnego po biopsji kwalifikacyjnej. Pacjentom pozwolono na dowolną kombinację terapii z tymi środkami terapeutycznymi, jeśli żaden ze składników nie przekroczył następujących limitów:

TULIP-LN1 (NCT02547922; publikacja Jayne 2022)

- Doustne GKS >0,5 mg/kg/dziennie przez >8 tygodni
- Doustny lub dożylny (IV) metyloprednizolon >3,0 g (dawka skumulowana)
- Cyklofosfamid (CTX) IV >2 impulsy dużej dawki ($\geq 0,5$ g/m²) lub >4 dawki małej dawki (500 mg co 2 tygodnie)
- Średnio MMF >2,5 g/dziennie (lub >1800 mg/dziennie dojelitowo powlekany mykofenolan sodu) przez >8 tygodni
- Takrolimus >4 mg/dziennie przez >8 tygodni
- Otrzymanie leku będącego w fazie badań (małocząsteczkowego lub biologicznego) lub komercyjnie dostępnego leku biologicznego w ciągu 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania przed podpisaniem zgody na udział w badaniu (w zależności który był dłuższy)
- Ograniczenia terapii ukierunkowanej na komórki B:
 - epratuzumab, belimumab lub tabalumab ≤ 12 tygodni przed i atacicept ≤ 40 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu
 - terapia zubożająca komórki B (w tym między innymi okrelizumab, ofatumumab, obinutuzumab lub rytuksymab) ≤ 26 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu. Jeśli terapia zubożająca limfocyty B była stosowana > 26 tygodni wcześniej, bezwzględna liczba limfocytów B (komórki CD19+) poniżej DGN lub mniejsza niż wartość wyjściowa przed zastosowaniem terapii zubożającej limfocyty B (w zależności od tego, która z tych wartości była niższa) była wykluczająca (ocena w czasie skryningu przez centralne laboratorium)
- Znana alergia lub reakcje nadwrażliwości na którykolwiek składnik badanego produktu lub reakcja anafilaktyczna na jakąkolwiek terapię ludzką gamma globuliną
- Otrzymanie któregokolwiek z poniższych:
 - Jakakolwiek żywa lub atenuowaną szczepionka w ciągu 8 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu (akceptowalne podanie szczepionki inaktywowanej) lub oczekiwane podanie żywej szczepionki w trakcie leczenia i 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki badanego leku
 - Podanie szczepionki przeciw gruźlicy BCG w ciągu 1 roku przed podpisaniem zgody na udział w badaniu
 - Transfuzja krwi w ciągu 4 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu
- Poniższe leki muszą być zakończone przed datą randomizacji (z powodu potencjalnych interakcji z MMF):
 - Metotreksat (MTX), azatiopryna (AZA), leflunomid (LEF), takrolimus (TAC), cyklosporyna (CYC), mizorybina (MIZ), kolestyramina (CHOL)
- Klinicznie istotny zespół zapalenia naczyń niezwiązany z TRU, aktualnie lub w przeszłości. Pacjenci, u których wystąpiło zapalenie naczyń jako objaw TRU, mogli zostać zakwalifikowani do badania
- Myśli samobójcze (ciężkość 4 lub 5) w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub jakiegokolwiek zachowania samobójcze w ciągu ostatnich 12 miesięcy na podstawie oceny za pomocą skali oceny nasilenia samobójstwa Columbia (C-SSRS) podczas skryningu lub na początku badania (w wywiadzie lub udokumentowane)
- Aktywny ciężki lub niestabilny neuropsychiatryczny TRU, który mógł spowodować, że pacjent nie był w stanie w pełni zrozumieć podpisanej zgody na udział w badaniu lub, w opinii badacza, standard opieki określony w protokole, który był niewystarczający do kontrolowania neurologicznych cech TRU i wykorzystanie bardziej agresywne podejście terapeutyczne, takie jak dodanie dożylnego cyklofosfamidu i/lub wysokodawkowej terapii pulsowej GKS dożylnym lub innych terapii niedozwolonych w protokole, które były wskazane lub oczekiwane do podania
- Twardzina układowa (SSc) lub rozpoznanie TRU z nakładającym się SSc udokumentowane w historii
- Katastroficzny zespół antyfosfolipidowy (APS) lub incydent zakrzepowo-zatorowy związany z APS lub utrata ciąży w ciągu 1 roku przed podpisaniem zgody na udział w badaniu. Pacjenci z APS odpowiednio kontrolowanym przez antykoagulanty lub aspirynę przez ≥ 12 tygodni mogli zostać włączeni do badania
- Jakakolwiek choroba inna niż TRU, która wymaga leczenia doustnymi lub pozajelitowymi GKS przez łącznie ponad 2 tygodnie w ciągu ostatnich 24 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu
- Pierwotny niedobór odporności (np. zespół pospolitego zmiennego niedoboru odporności), splenektomia lub jakiegokolwiek podstawowy stan, który predysponuje pacjenta do zakażenia, lub dodatni wynik zakażenia HIV potwierdzony przez centralne laboratorium podczas skryningu
- Potwierdzony dodatni test serologiczny na obecność wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) dla:

TULIP-LN1 (NCT02547922; publikacja Jayne 2022)

- Antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B
- Przeciwciała rdzeniowe wirusa zapalenia wątroby typu B (HBcAb) i DNA HBV wykryte powyżej dolnej granicy oznaczalności za pomocą testu odruchowego przeprowadzonego przez laboratorium centralne podczas skryningu
- Dodatni wynik testu na przeciwciała przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C
- Każde ciężkie zakażenie wirusem opryszczki w dowolnym momencie przed randomizacją (wizyta w tygodniu 0), w tym między innymi opryszczka rozsiana, opryszczkowe zapalenie mózgu lub opryszczka oczna
- Półpasiec nawracający (zdefiniowany jako 2 epizody w ciągu 2 lat) w ciągu 5 lat przed randomizacją
- Każde zakażenie półpaścem, które nie ustąpiło całkowicie w ciągu 12 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu
- Zakażenia oportunistyczne wymagające hospitalizacji lub pozajelitowego leczenia przeciwnieinfekcyjnego w ciągu 3 lat przed randomizacją (kandydoza pochwy, jamy ustnej i skóry nie była powodem wykluczenia)
- Zakażenie wirusem cytomegalii i/lub wirusem Epsteina-Barra, które nie zostało całkowicie wyleczone w ciągu 12 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu
- Jedno z poniższych:
 - Klinicznie istotne przewlekłe zakażenie (tj. zapalenie kości i szpiku, rozstrzenie oskrzeli itp.), które nie zostało wyleczone w ciągu 8 tygodni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu (przewlekłe infekcje paznokci były dozwolone)
 - Każde zakażenie wymagające hospitalizacji lub leczenia dożylnymi lekami przeciwnieinfekcyjnymi nieukończony ≥8 tygodni przed randomizacją
- Każde zakażenie wymagające doustnych leków przeciwnieinfekcyjnych (w tym leków przeciwwirusowych) w ciągu 2 tygodni przed randomizacją, z wyjątkiem przewlekłego supresyjnego leczenia przeciwwirusowego wirusa opryszczki pospolitej przy braku aktywnych zmian w ciągu 2 tygodni przed randomizacją
- Choroba nowotworowa, oprócz:
 - raka płaskonabłonkowego lub podstawnokomórkowego skóry leczonego z udokumentowanym sukcesem terapii z intencją wyleczenia ≥12 tygodni przed randomizacją (wizyta w tygodniu 0),
 - płaskonabłonkowej zmiany śródnabłonkowej wysokiego stopnia (śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy III, rak *in situ*) leczonej z widocznym sukcesem terapią z intencją wyleczenia ≥1 roku przed randomizacją (wizyta w tygodniu 0)

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba kobiet, n (%)	SLEDAI-2K, średni wynik (SD)	Klasy nefropatii toczniowej, n (%)	24h UPCR, średnia (SD) [mg/mg]	eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73 ²]
ANI 300 N = 45	34,0 (19-67)	37 (82,2%)	10,4 (4,63)	III: 7 (15,6%) III+IV: 7 (15,6%) IV: 26 (57,8%) IV+V: 5 (11,1%)	3,36 (2,50)	100,2 (46,77)
PBO N = 49	32,0 (18-58)	38 (77,6%)	11,3 (4,38)	III: 6 (12,2%) III+IV: 5 (10,2%) IV: 30 (61,2%) IV+V: 8 (16,3%)	3,71 (3,20)	87,3 (35,43)
Wyjściowe różnice między grupami	Wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne były generalnie zbalansowane między grupami; jednak grupa placebo miała większy średni wyjściowy 24h UPCR, mniejszy średni wyjściowy eGFR, dłuższą medianę czasu od początkowego rozpoznania LN i więcej pacjentów z niskim C3 lub C4 niż grupy anifrolumabu.					
Przepływ chorych	Skryning		Przedwczesne zakończenie leczenia			

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

TULIP-LN1 (NCT02547922; publikacja Jayne 2022)

	Randomiza- cja i otrzyma- nie leczenia	ogółem	AEs	pogor- szenie stanu	brak sku- teczności	utrata z obserwa- cji	Ukończenie 52-tyg. ba- dania	Ukończenie 52-tyg. le- czenia
ANI 300	45	13 (28,9%)	4 (8,9%)	1 (2,2%)	3 (6,7%)	1 (2,2%)	35 (77,8%)	32 (71,1%)
PBO	338	21 (42,9%)	5 (10,2%)	1 (2,0%)	4 (8,2%)	bd.	41 (83,7%)	28 (57,1%)
Ogółem	94	34 (36,2%)	9 (9,6%)	2 (2,1%)	7 (7,4%)	1 (1,1%)	76 (80,8%)	60 (63,8%)

Wyniki**Analiza skuteczności**

	ANI N = 45	PBO N = 49	MD (95% CI)
CRR w 52 tygodniu	7/43 (16,3%)	14/45 (31,1%)	-14,8 (-32,9; 3,2), p=0,107
aCRR w 52 tygodniu	3/43 (7,0%)	6/45 (13,3%)	-6,4 (-20,6; 7,8), p=0,380
CRR w 52 tygodniu (CRR przy UPCR ≤0,5 mg/mg)	7/43 (16,3%)	12/45 (26,7%)	-10,4; (-28,1; 7,3)
Utrzymane zmniejszenie dawki doustnych GKS do docelowego poziomu od 24 do 52 tygodnia	11/31 (35,5%)	11/33 (33,3%)	2,2 (-21,4; 25,7), p=0,858
CRR wraz z trwałym zmniejszeniem dawki doustnych GKS	6/43 (14,0%)	11/45 (24,4%)	-10,5 (-27,6; 6,6), p=0,229

Analiza bezpieczeństwa

	ANI N = 45	PBO N = 49
Jakiegokolwiek AEs	43 (95,6%)	44 (89,8%)
Zgon z powodu AEs	0	0
SAEs	10 (22,2%)	8 (16,3%)
Zakończenie leczenia z powodu AEs	5 (11,1%)	6 (12,2%)
AESI	12 (26,7%)	8 (16,3%)
Nieoportunistyczne, poważne zakażenia	0	3 (6,1%)
Zakażenia oportunistyczne	1 (2,2%)	1 (2,0%)
Reakcje anafilaktyczne	0	0
Reakcje związane z wlewem leku	1 (2,2%)	2 (4,1%)
Nowotwory złośliwe	0	0
Półpasiec	9 (20,0%)	4 (8,2%)
Gruźlica	0	0
Grypa	2 (4,4%)	1 (2,0%)
Zapalenie naczyń krwionośnych nie związane z TRU	0	0
Istotne (major) zdarzenie sercowo-naczyniowe	0	1 (2,0%)

Saphnelo™ (anifrolumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia

TULIP-LN1 (NCT02547922; publikacja Jayne 2022)AEs z częstotliwością $\geq 5\%$ w grupie z anifrolumabem

Zakażenie dróg moczowych	10 (22,2%)	5 (10,2%)
Pótpasiec	9 (20,0%)	4 (8,2%)
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	6 (13,3%)	9 (18,4%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	8 (17,8%)	8 (16,3%)
Zapalenie oskrzeli	4 (8,9%)	6 (12,2%)
Grypa	2 (4,4%)	1 (2,0%)
Biegunka	3 (6,7%)	10 (20,4%)
Kaszel	4 (8,9%)	4 (8,2%)
Zapalenie gardła	3 (6,7%)	2 (4,1%)
Opryszczka jamy ustnej	3 (6,7%)	2 (4,1%)
Ból głowy	2 (4,4%)	4 (8,2%)
Opryszczka	3 (6,7%)	2 (4,1%)
Nudności	1 (2,2%)	2 (4,1%)

Uwagi

- W publikacji *Jayne 2022* zaprezentowane są wyniki tylko dla pierwszego roku leczenia (pierwsze 52 tygodnie)
- Randomizacja: blokowa (1:1:1), za pomocą IXRS (*interactive voice/web response system*), sponsor badania był odpowiedzialny za wygenerowanie schematu randomizacji (przy użyciu systemu Grand); z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: 24-h UPCR w momencie skryningu ($\leq 3,0$ vs $> 3,0$ mg/mg) i status typu I IFNGS (wysoki vs niski) [występowanie wysokiej ekspresji genów sygnatury genowej interferonu I]
- Zaślepienie: podwójne; anifrolumab i placebo (ze względu na różny wygląd) umieszczone w nieprzezroczystych, identycznych opakowaniach, umożliwiających utrzymanie zaślepienia; na końcowym etapie przygotowania worka infuzyjnego niemożliwe było utrzymanie zaślepienia podawanych interwencji, w związku z czym przygotowywanie interwencji było przeprowadzane przez przeszkolonego, niezaślepionego członka zespołu, który nie był zaangażowany w postępowanie z pacjentami objętymi badaniem; pacjenci, badacze i osoby zaangażowane w leczenie, ocenę kliniczną i monitorowanie pacjentów nie byli świadomi otrzymywanego leczenia
- Zaślepienie schematów dawkowania anifrolumabu zapewniono poprzez ustalenie czasu trwania wlewu we wszystkich 3 grupach terapeutycznych ≥ 60 minut dla pierwszych 3 dawek badanego leku
- Kryteria włączenia do drugiego roku leczenia: uzyskanie przynajmniej częściowej odpowiedzi nerkowej (PRR, z ang. *partial renal response*), definiowanej jako uzyskanie eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² lub brak potwierdzonej $\geq 20\%$ redukcji eGFR w stosunku do wartości początkowej, poprawa 24h UPCR w 52 tygodniu w stosunku do wartości początkowej ($< 1,0$ mg/mg u pacjentów z wartością początkową ≤ 3 mg/mg; $> 50\%$ poprawa i ≤ 3 mg/mg u pacjentów z wartością początkową > 3 mg/mg), brak stosowania zabronionych leków, brak przedwczesnego zakończenia leczenia
- Zmiana protokołu: Wprowadzono zmianę protokołu po rozpoczęciu rekrutacji pacjentów, modyfikując wartości eGFR i wartości 24h UPCR. Zmiana ta nie została zaakceptowana przez Włoską Agencję Leków i francuski Komitet Ochrony Osobistej (*Committee for Personal Protection*), co skutkowało wykluczeniem 13 pacjentów ze wszystkich analiz.

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKCYJA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badań wtórnych, opis badań RCT (metodyka, populacja, wiarygodność zewnętrzna, interwencja), opis skrótowych wyników, badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL, charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badań RCT, opis narzędzi do pomiaru aktywności choroby, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badań RCT (analiza skuteczności i bezpieczeństwa), opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia
[REDAKCYJA]	charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badań RCT (lista punktów końcowych, dane skuteczności i bezpieczeństwa), skróty i piśmiennictwo
[REDAKCYJA]	bieżące konsultacje statystycznie

Tabela 22. Poszczególne komponenty składające się na odpowiedź według kryteriów BICLA; badania <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> , dokument <i>EPAR 2022</i>	106
Tabela 23. Odpowiedź według kryteriów BICLA wraz ze spełnieniem dodatkowych kryteriów; badania <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> ; dokument <i>EPAR 2022</i>	109
Tabela 24. Czas do wystąpienia utrzymującej się odpowiedzi BICLA, badania <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> ; dokument <i>EPAR 2022</i>	113
Tabela 25. Odpowiedź według wskaźnika SRI; badania <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	114
Tabela 26. Dodatkowe wyniki oceny odpowiedzi według wskaźnika SRI4; badanie <i>MUSE</i>	119
Tabela 27. Odpowiedź SRI4; badania <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> ; <i>doniesienie Furie 2021a</i>	120
Tabela 28. Odpowiedź według wskaźnika SRI4; połączona analiza badań <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> (publikacja <i>Vital 2022</i>).	121
Tabela 29. Analiza poszczególnych komponentów odpowiedzi SRI4; badania <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> (dane z <i>EPAR 2022</i>).	122
Tabela 30. Roczna częstość zaostrzeń TRU (<i>flares</i>), badania <i>TULIP-1</i> , <i>TULIP-2</i> oraz <i>MUSE</i>	125
Tabela 31. Roczna częstość zaostrzeń TRU; badania <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> , podgrupy chorych wyróżnione według wcześniejszego stosowania leczenia biologicznego.	127
Tabela 32. Roczna częstość zaostrzeń TRU; połączona analiza badań <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> ogółem i w wybranych podgrupach; publikacja <i>Vital 2022</i>	127
Tabela 33. Chorzy z określoną liczbą zaostrzeń TRU (<i>flares</i>), badania <i>TULIP-1</i> , <i>TULIP-2</i> oraz <i>MUSE</i>	131
Tabela 34. Chorzy z określoną liczbą zaostrzeń TRU (<i>flares</i>), badania <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	133
Tabela 35. Czas do pierwszego zaostrzenia TRU, badania <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> ; publikacja <i>Furie 2021</i>	139
Tabela 36. Utrzymane zmniejszenia dawki OCS do docelowego poziomu po 52 tyg. leczenia, badania <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	140
Tabela 37. Utrzymane zmniejszenia dawki OCS; badania <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> , podgrupy wyróżnione względem stosowania wcześniej leczenia biologicznego.....	142
Tabela 38. Utrzymane zmniejszenie dawki OCS; połączona analiza badań <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> ogółem i w wybranych podgrupach; publikacja <i>Vital 2022</i>	143
Tabela 39. Status niskiej aktywności choroby (LLDAS), badania <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> , doniesienie konferencyjne <i>Morand 2021</i>	147
Tabela 40. Ocena zmian wyniku skali SLEDAI-2K, badania <i>MUSE</i> oraz <i>TULIP-1</i>	148
Tabela 41. Odpowiedź według skali SLEDAI-2K po 52 tygodniach; badania <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	150
Tabela 42. Informacje o zmianie wyniku skali BILAG po 52 tygodniach badania <i>TULIP-1</i>	152
Tabela 43. Odpowiedź według skali BILAG po 52 tygodniach; badania <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	152
Tabela 44. Prawdopodobieństwo uzyskania istotnej odpowiedzi klinicznej według skali BILAG, badanie <i>MUSE</i>	155
Tabela 45. Zmniejszenie wyniku wskaźnika CLASI o $\geq 50\%$, badania <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	156

Tabela 46. Analiza poszczególnych domen wskaźnika CLASI po 24 tygodniach; badania <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> ; doniesienie konferencyjne <i>Werth 2022</i> .	161
Tabela 47. Zmniejszenie wyniku wskaźnika CLASI-A o $\geq 50\%$, badania <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> (publikacja <i>Vital 2022</i>).	162
Tabela 48. Zmniejszenie liczby tkliwych lub opuchniętych stawów o $\geq 50\%$, badania <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> .	163
Tabela 49. Zmniejszenie liczby tkliwych i opuchniętych stawów po 52 tygodniach o $\geq 50\%$, badania <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> (publikacja <i>Vital 2022</i>).	165
Tabela 50. Zmiana wyniku ogólnej oceny stanu zdrowia według lekarza (PGA) oraz pacjentów (PtGA), badania <i>TULIP-1</i> , <i>TULIP-LN1</i> oraz połączona analiza prób <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> .	166
Tabela 51. Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku PGA o $\geq 0,3$ punktu, badanie <i>MUSE</i> .	167
Tabela 52. Całkowita odpowiedź nerkowa, ANI vs PBO, badanie <i>TULIP-LN1</i> .	168
Tabela 53. Zmiana UPCR wyznaczanego w ciągu 24 godzin po 52 tygodniach badania <i>TULIP-LN1</i> .	169
Tabela 54. Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy objawów zmęczenia według skali FACIT-F; badania <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> .	170
Tabela 55. Średnia różnica (MD) oceny objawów zmęczenia według skali FACIT-F po 52 tygodniach leczenia względem poziomu wyjściowego; połączona analiza badań <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (publikacja <i>Strand 2022</i>).	170
Tabela 56. Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy objawów zmęczenia według skali FACIT-F, badania <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> (publikacja <i>Vital 2022</i>).	172
Tabela 57. Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy funkcjonowania psychicznego (podskala MCS) oraz fizycznego (podskala PCS) według kwestionariusza SF-36; badanie <i>MUSE</i> .	172
Tabela 58. Średnia różnica (MD) poszczególnych składowych kwestionariusza SF-36 po 52 tygodniach leczenia względem poziomu wyjściowego; połączona analiza badań <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (publikacja <i>Strand 2022</i>).	173
Tabela 59. Prawdopodobieństwo uzyskania istotnej klinicznie poprawy (MCID) w zakresie oceny poszczególnych domen kwestionariusza SF-36; połączona analiza badań <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (publikacja <i>Strand 2022</i>).	173
Tabela 60. Prawdopodobieństwo uzyskania istotnej klinicznie poprawy (MCID) w zakresie oceny poszczególnych domen kwestionariusza SF-36; połączona analiza badań <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (publikacja <i>Vital 2022</i>).	175
Tabela 61. Prawdopodobieństwo uzyskania istotnej klinicznie poprawy oceny poszczególnych składowych kwestionariusza SF-36; badania <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> (publikacja <i>Vital 2022</i>).	175
Tabela 62. Zmiana oceny nasilenia bólu w skali NRS po 52 tygodniach; połączona analiza badań <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> (publikacja <i>Strand 2022</i>).	176
Tabela 63. Średnia różnica (MD) poszczególnych składowych kwestionariusza LupusQoL po 52 tygodniach leczenia względem poziomu wyjściowego; połączona analiza badań <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (publikacja <i>Strand 2022</i>).	176

Tabela 64. Prawdopodobieństwo uzyskania istotnej klinicznie poprawy (MCID) w zakresie oceny poszczególnych domen kwestionariusza LupusQoL po 52 tygodniach; połączona analiza badań <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (publikacja <i>Strand 2022</i>).	177
Tabela 65. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> , <i>TULIP-2</i> oraz <i>TULIP-LN1</i>	178
Tabela 66. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) w badaniach <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> , <i>TULIP-2</i> oraz <i>TULIP-LN1</i>	181
Tabela 67. Poszczególne zdarzenia niepożądane w badaniach <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> , <i>TULIP-2</i> oraz <i>TULIP-LN1</i>	187
Tabela 68. Ocena bezpieczeństwa, badania <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> , podgrupy chorych wyróżnione ze względu na wcześniejsze leczenie biologiczne.	195
Tabela 69. Odpowiedź według kryteriów BICLA; badania <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	197
Tabela 70. Działania niepożądane u pacjentów z AML otrzymujących leczenie podtrzymujące z zastosowaniem produktu <i>Saphnelo</i> (<i>ChPL Saphnelo 2022</i>).	200
Tabela 71. Badania w toku oceniające anifrolumab.	205
Tabela 72. Szczegóły oceny RoB2 badań RCT.	229
Tabela 73. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2.	249
Tabela 74. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu RoB2.	251
Tabela 75. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu RoB2.	251
Tabela 76. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu RoB2.	252
Tabela 77. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu RoB2.	252
Tabela 78. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu RoB2.	253
Tabela 79. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu RoB2.	253
Tabela 80. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	254
Tabela 81. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	254
Tabela 82. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).	256
Tabela 83. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).	257
Tabela 84. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).	259
Tabela 85. Kwestionariusz oceny jakości życia FACIT-F (wersja polska).	264
Tabela 86. Kwestionariusz wskaźnika SLEDAI (<i>MD+ CALC 2022</i> , <i>QxMD 2022</i>).	269
Tabela 87. Porównanie trzech różnych wskaźników SKLEDAI (<i>Ohmura 2021</i>).	270

Tabela 88. Kwestionariusz wskaźnika BILAG-2004 (Yee 2009, Petri 1999).....	273
Tabela 89. Główne różnice pomiędzy klasycznym wskaźnikiem BILAG i zmodyfikowanym wskaźnikiem BILAG-2004 (Ohmura 2021).....	276
Tabela 90. Porównanie wskaźników SLEDAI-2K i BILAG-2004 (Gordon 2018, Mikdashi 2015, Keeling 2018, Ceccarelli 2015, Isenberg 2005).....	277
Tabela 91. Definicje nasilenia choroby SLEDAI-2K i BILAG-2004 (Gordon 2018).....	278
Tabela 92. Odpowiedzi SRI4 i BICLA, złożone oceny aktywności choroby TRU stosowane do oceny skuteczności leczenia w badaniach klinicznych* (Ohmura 2021, Morand 2020, Ceccarelli 2015).....	279
Tabela 93. Kryteria kwalifikacyjne TRU wg ACR z 1997 r. (Smith 1999, Hochberg 1997).....	284
Tabela 94. Dodatkowe kryteria klasyfikacyjne TRU wg ACR i EULAR (Aringer 2019).....	286
Tabela 95. Klasyfikacja nefropatii toczniowej wg ISN/RPS z 2003 r. (Jakuszek 2014, Bułto-Piontecka 2012, Weening 2004).....	288
Tabela 96. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.	290
Tabela 97. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	297
Tabela 98. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	297
Tabela 99. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane... ..	297
Tabela 100. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania MUSE.....	298
Tabela 101. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania TULIP-1.....	303
Tabela 102. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania TULIP-2.....	313
Tabela 103. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania TULIP-LN1.....	322

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	41
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> , <i>TULIP-2</i> , <i>TULIP-LN1</i> ; ANI vs PBO.	50
Wykres 3. Korzyść względna (RB) wystąpienia odpowiedzi według kryteriów BICLA po 52 tyg., badania <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	93
Wykres 4. Korzyść względna (RB) wystąpienia utrzymującej się odpowiedzi według kryteriów BICLA, badania <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	94
Wykres 5. Korzyść względna (RB) wystąpienia odpowiedzi według BICLA po 52 tyg.; podgrupy chorych wyróżnione względem sygnatury genowej IFN (IFNGS); badania <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	98
Wykres 6. Względna korzyść (RB) wystąpienia odpowiedzi według kryteriów BICLA po 52 tyg., połączona analiza prób <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (publikacja <i>Vital 2022</i>) – analiza podgrup.....	104
Wykres 7. Względna korzyść (RB) wystąpienia odpowiedzi według kryteriów BICLA po 52 tyg., połączona analiza prób <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (publikacja <i>Vital 2022</i>); badanie <i>TULIP-2</i> – analiza podgrup.	105
Wykres 8. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania poszczególnych składowych odpowiedzi BICLA, badania <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> , dane z <i>EPAR 2022</i>	108
Wykres 9. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi BICLA oraz dodatkowych punktów końcowych, badania <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> , dane z <i>EPAR 2022</i>	111
Wykres 10. Czas do wystąpienia utrzymującej się odpowiedzi BICLA, badania <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> ; dokument <i>EPAR 2022</i>	113
Wykres 11. Korzyść względna (RB) wystąpienia odpowiedzi według SRI po 52 tyg., badania <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	118
Wykres 12. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych składowych odpowiedzi SRI4, badania <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> , dane z <i>EPAR 2022</i>	124
Wykres 13. Metaanaliza rocznej częstości zaostrzeń TRU (<i>flares</i>), badania <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i>	126
Wykres 14. Średnia roczna częstość zaostrzeń TRU; połączona analiza prób <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (publikacja <i>Vital 2022</i>) – ogółem i w wybranych podgrupach.	130
Wykres 15. Ryzyko względne (RR) wystąpienia zaostrzenia TRU (<i>flares</i>) w okresie 52 tyg. obserwacji, badania <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	132
Wykres 16. Ryzyko pojawienia się zaostrzenia TRU w danym czasie, badania <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	140
Wykres 17. Korzyść względna (RB) zmniejszenia dawki OCS do docelowego poziomu po 52 tyg. leczenia, badania <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	142
Wykres 18. Względna korzyść (RB) wystąpienia utrzymanego zmniejszenia dawki; połączona analiza prób <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (publikacja <i>Vital 2022</i>) – analiza ogółem i w wybranych podgrupach.	146
Wykres 19. Metaanaliza zmiany wyniku skali SLEDAI-2K, badania <i>MUSE</i> oraz <i>TULIP-1</i>	150

Wykres 20. Korzyść względna (RB) wystąpienia poprawy wyniku CLASI po 12 i 52 tyg. leczenia, badania <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	159
Wykres 21. Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy CLASI o $\geq 50\%$ utrzymującej się do 52 tygodnia wśród chorych z wyjściowym CLASI ≥ 10 ; badania <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	160
Wykres 22. Korzyść względna (RB) zmniejszenia liczby tkliwych i opuchniętych stawów o $\geq 50\%$, ocena po 52 tyg., badania <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	165
Wykres 23. Metaanaliza różnicy w zmianie wyniku oceny PGA pomiędzy grupami ANI i PBO; badania <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-LN1</i>	167
Wykres 24. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania poprawy objawów zmęczenia według skali FACIT-F; ANI i PBO; badania <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	171
Wykres 25. Metaanaliza ryzyka względnego; ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> , <i>TULIP-2</i> oraz <i>TULIP-LN1</i>	181
Wykres 26. Metaanaliza ryzyka względnego; zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) w badaniach <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> , <i>TULIP-2</i> oraz <i>TULIP-LN1</i>	186
Wykres 27. Metaanaliza ryzyka względnego; poszczególne zdarzenia niepożądane w badaniach <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> , <i>TULIP-2</i> oraz <i>TULIP-LN1</i>	193
Wykres 28. Metaanaliza ryzyka względnego; poszczególne zdarzenia niepożądane w badaniach <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> , <i>TULIP-2</i> oraz <i>TULIP-LN1</i> (c.d.)	194
Wykres 29. Metaanaliza różnicy prawdopodobieństwa (RD) odpowiedzi według kryteriów BICLA po 52 tyg., badania <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	232
Wykres 30. Metaanaliza różnicy prawdopodobieństwa (RD) utrzymującej się odpowiedzi według kryteriów BICLA, badania <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	233
Wykres 31. Metaanaliza różnicy prawdopodobieństwa (RD) odpowiedzi według BICLA po 52 tyg.; podgrupy chorych wyróżnione względem sygnatury genowej INF (IFNGS); badania <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	234
Wykres 32. Metaanaliza różnicy prawdopodobieństwa (RD) wystąpienia poszczególnych składowych odpowiedzi BICLA, badania <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> , dane z <i>EPAR 2022</i>	235
Wykres 33. Metaanaliza różnicy prawdopodobieństwa (RD) wystąpienia odpowiedzi BICLA oraz dodatkowych punktów końcowych; badania <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> ; dane z <i>EPAR 2022</i>	236
Wykres 34. Metaanaliza różnicy prawdopodobieństwa (RD) wystąpienia odpowiedzi według SRI po 52 tyg., badania <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	237
Wykres 35. Metaanaliza różnicy prawdopodobieństwa (RD) wystąpienia poszczególnych składowych odpowiedzi SRI4, badania <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i> , dane z <i>EPAR 2022</i>	238
Wykres 36. Metaanaliza różnicy ryzyka (RD) wystąpienia zaostrzenia TRU (<i>flares</i>) w okresie 52 tyg. obserwacji, badania <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	239
Wykres 37. Metaanaliza różnicy prawdopodobieństwa (RD) zmniejszenia dawki OCS do docelowego poziomu po 52 tyg. leczenia, badania <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	239

Wykres 38. Metaanaliza różnicy prawdopodobieństwa (RD) poprawy wyniku CLASI po 12 i 52 tyg. leczenia, badania <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	240
Wykres 39. Metaanaliza różnicy prawdopodobieństwa (RD) zmniejszenia liczby tkliwych i opuchniętych stawów o $\geq 50\%$, ocena po 52 tyg., badania <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	241
Wykres 40. Metaanaliza różnic prawdopodobieństwa (RD) poprawy objawów zmęczenia według skali FACIT-F; ANI i PBO; badania <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> oraz <i>TULIP-2</i>	241
Wykres 41. Metaanaliza różnicy ryzyka (RD); ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> , <i>TULIP-2</i> oraz <i>TULIP-LN1</i>	242
Wykres 42. Metaanaliza różnicy ryzyka (RD); zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) w badaniach <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> , <i>TULIP-2</i> oraz <i>TULIP-LN1</i>	243
Wykres 43. Metaanaliza różnicy ryzyka (RD); poszczególne zdarzenia niepożądane w badaniach <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> , <i>TULIP-2</i> oraz <i>TULIP-LN1</i>	244
Wykres 44. Metaanaliza różnicy ryzyka (RD); poszczególne zdarzenia niepożądane w badaniach <i>MUSE</i> , <i>TULIP-1</i> , <i>TULIP-2</i> oraz <i>TULIP-LN1</i> (c.d.).....	245
Wykres 45. Różnica prawdopodobieństwa (RD) wystąpienia odpowiedzi według kryteriów BICLA po 52 tyg., połączona analiza prób <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (publikacja <i>Vital 2022</i>) – analiza podgrup.....	246
Wykres 46. Różnica prawdopodobieństwa (RD) wystąpienia odpowiedzi według kryteriów BICLA po 52 tyg., połączona analiza prób <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (publikacja <i>Vital 2022</i>); badanie <i>TULIP-2</i> – analiza podgrup.....	247
Wykres 47. Różnica prawdopodobieństwa (RD) wystąpienia utrzymanego zmniejszenia dawki; połączona analiza prób <i>TULIP-1</i> i <i>TULIP-2</i> (publikacja <i>Vital 2022</i>) – analiza ogółem i w wybranych podgrupach.....	248

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytuczne-hta-2/>
- APD Saphnelo 2022** Analiza problemu decyzyjnego: Saphnelo™ (anifrolumab dożylny) w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia. Aestimo, Kraków 2022
- Aringer 2019** Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, Smolen JS, Wofsy D, Boumpas DT, Kamen DL, Jayne D, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Diamond B, Gladman DD, Hahn B, Hiepe F, Jacobsen S, Khanna D, Lerstrøm K, Massarotti E, McCune J, Ruiz-Irastorza G, Sanchez-Guerrero J, Schneider M, Urowitz M, Bertsias G, Hoyer BF, Leuchten N, Tani C, Tedeschi SK, Touma Z, Schmajuk G, Anic B, Assan F, Chan TM, Clarke AE, Crow MK, Czirják L, Doria A, Graninger W, Halda-Kiss B, Hasni S, Izmirly PM, Jung M, Kumánovics G, Mariette X, Padjen I, Pego-Reigosa JM, Romero-Diaz J, Rúa-Figueroa Fernández Í, Seror R, Stummvoll GH, Tanaka Y, Tektonidou MG, Vasconcelos C, Vital EM, Wallace DJ, Yavuz S, Meroni PL, Fritzler MJ, Naden R, Dörner T, Johnson SR. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400-1412.
- Aringer 2021** Aringer M, Bruce I, Furie R, Morand E, Maho E, Lindholm C, Tummala R. Classification of Patients with Systemic Lupus Erythematosus Enrolled in 2 Phase 3 Trials by EULAR/ACR 2019 Criteria [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/classification-of-patients-with-systemic-lupus-erythematosus-enrolled-in-2-phase-3-trials-by-eular-acr-2019-criteria/>
- Bombardier 1992** Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH, and the Committee on Prognosis Studies in SLE. The development and validation of the SLE Disease Activity Index (SLEDAI). *Arthritis Rheum* 1992;35:630-40.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Bruce 2022a** Bruce I N, Golam S, Steenkamp J, Wang P, Worthington E, Desta B, Psachoulia K, Erhardt W, Tummala . Indirect treatment comparison of anifrolumab efficacy versus belimumab in adults with systemic lupus erythematosus. *J Comp Eff Res* 2022; 11(10):765-777
- Bruce 2022b** Bruce I N, Furie R A, Morand E F, Manzi S, Tanaka Y, Kalunian K C, Merrill J T, Puzio P, Maho E, Kleoudis C, Albulescu M, Hultquist M, Tummala . Concordance and discordance in SLE clinical trial outcome measures: analysis of three anifrolumab phase 2/3 trials. *Ann Rheum Dis* 2022
- Bułto-Piontecka 2012** Bułto-Piontecka B, Liberek T, Rutkowski B. Mykofenolan mofetilu w leczeniu nefropatii toczniowej. *Forum Nefrologiczne* 2012; 5(4): 351-360.
- Ceccarelli 2015** Ceccarelli F, Perricone C, Massaro L, et al. Assessment of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus: Lights and shadows. *Autoimmun Rev.* Jul 2015;14(7):601-608.
- Chandran 2007** Chandran V, Bhella S, Schentag C, Gladman DD. Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):936-9.
- ChPL Saphnelo 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Saphnelo z dnia 21.02.2022 r., opublikowana na stronie EMA. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/saphnelo>
Data ostatniego dostępu: 03.07.2022 r.

- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Daca 2013** Daca A, Bryl E. Toczeń rumieniowaty układowy — kryteria diagnostyczne i kliniczne skale oceny aktywności choroby — rys historyczny. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2013; 7(5): 225-243.
- EMA 2015** European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. 2015.
- EMA 2022** What are the risks associated with Saphnelo?
Dostęp online pod adresem:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/saphnelo>
Data ostatniego dostępu: 03.07.2022 r.
- EMA 2022a** List of medicinal products under additional monitoring
Dostęp online pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en-0.pdf
Data ostatniego dostępu: 4.07.2022 r.
- EPAR 2022** EMA/4079/2022; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 16 December 2021. Assessment report Saphnelo International non-proprietary name: anifrolumab Procedure No. EMEA/H/C/004975/0000
Dostęp online pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/saphnelo-epar-public-assessment-report_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 03.03.2022 r.
- EudraVigilance 2022** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 03.07.2022 r.
- Fairley 2020** Fairley JL, Oon S, Saracino AM, Nikpour . Management of cutaneous manifestations of lupus erythematosus: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50(1):95-127
- Fanouriakis 2019** Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, Cervera R, Doria A, Gordon C, Govoni M, Houssiau F, Jayne D, Kouloumas M, Kuhn A, Larsen JL, Lerstrøm K, Moroni G, Mosca M, Schneider M, Smolen JS, Svenungsson E, Tesar V, Tincani A, Troldborg A, van Vollenhoven R, Wenzel J, Bertsias G, Boumpas DT. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736-745.
- FDA 2012** FDA. Guidance for Industry Suicidal Ideation and Behavior: Prospective Assessment of Occurrence in Clinical Trials.
Dostęp online: <https://www.fda.gov/media/79482/download>
Data ostatniego dostępu: 07.07.2022
- FDA 2022** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS).
Dostęp online pod adresem:
<https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 03.07.2022 r.
- FDA 2022a** Highlights Of Prescribing Information Onureg
Dostęp on-line pod adresem:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761123s000lbl.pdf

Data ostatniego dostępu: 03.07.2022 r.

- Furie 2011** Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011; 63:3918-30.
- Furie 2017** Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K, Brohawn P, Illei GG, Drappa J, Wang L, Yoo . Anifrolumab, an Anti-Interferon- α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2017; 69(2):376-386
- Furie 2018** Furie R, Wang L, Illei G, Drappa . Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Responder Index response is associated with global benefit for patients with SLE. *Lupus* 2018; 27(6):955-962
- Furie 2019** Furie RA, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Kalunian KC, Vital EM, Lawrence Ford T, Gupta R, Hiepe F, Santiago M, Brohawn PZ, Berglind A, Tummala . Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumat* 2019; 1(4):e208-e219
- Furie 2021** Furie R, Morand EF, Askanase AD, Vital EM, Merrill JT, Kalyani RN, Abreu G, Pineda L, Tummala . Anifrolumab reduces flare rates in patients with moderate to severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2021; 30(8):1254-1263
- Furie 2021a** Furie R, Morand E, Kalunian K, Psachoulia K, Maho E, Lindholm C, Tummala R. Efficacy of Anifrolumab in Patients with SLE Previously Treated with Biologics: Post Hoc Analysis of Data from 2 Phase 3 Trials [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-of-anifrolumab-in-patients-with-sle-previously-treated-with-biologics-post-hoc-analysis-of-data-from-2-phase-3-trials/>. Accessed February 16, 2022.
- Ghazali 2018** Ghazali WSW, Daud SMM, Mohammad N, Wong KK. Slicc damage index score in systemic lupus erythematosus patients and its associated factors. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct;97(42):e12787
- Gladman 1997** Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, Hanly JG, Isenberg DA, Kalunian K, Nived O, Petri M, Sanchez-Guerrero J, Snaith M, Sturfelt G. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(5):809-13.
- Gladman 2002** Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *Journal of Rheumatology* 2002, 29 (2): 288-91
- Gordon 2018** Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)*. Jan 1 2018;57(1):e1-e45.
- Hay 1993** Hay EM, Bacon PA, Gordon C, Isenberg DA, Maddison P, Snaith ML, et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med.* 1993;86(7):447-58.
- Higgins 2022** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook
- Hochberg 1997** Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
- Isenberg 2005** Isenberg DA, Rahman A, Allen E, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. Jul 2005;44(7):902-906.

- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Jakuszko 2014** Jakuszko K, Krajewska M, Klinger M. Diagnostyka toczniowego zapalenia nerek — aktualny stan wiedzy. *Forum Nefrologiczne* 2014; 7(2): 65-74
- Jayne 2022** Jayne D, Rovin B, Mysler EF, et al. Phase II randomised trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. Published online February 10, 2022:annrheumdis-2021-221478. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221478
- Kalunian 2021** Kalunian K, Dall'Era M, Furie R, Morand E, Psachoulia K, Maho E, Lindholm C, Tummala R. Anifrolumab Results in Favorable Responses Regardless of SLE Disease Duration: Post Hoc Analysis of Data from 2 Phase 3 Trials [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/anifrolumab-results-in-favorable-responses-regardless-of-sle-disease-duration-post-hoc-analysis-of-data-from-2-phase-3-trials/>
- Kalunian 2022** Kalunian KC, Tanaka Y, Hupka I, et al. POS0708 Evaluating the hypersensitivity profile of anifrolumab and the need for preinfusion prophylactic treatment in patients with SLE. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022;81:634-635.
- Kaplon 2022** Kaplon H, Chenoweth A, Crescioli S, Reichert JM. Antibodies to watch in 2022. *MAbs*. 2022;14(1):2014296.
- Keeling 2018** Keeling SO, Vandermeer B, Medina J, et al. Measuring Disease Activity and Damage with Validated Metrics: A Systematic Review on Mortality and Damage in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. Oct 2018;45(10):1448-1461.
- Klein 2011** Klein R, Moghadam-Kia S, LoMonico J, Okawa J, Coley C, Taylor L, Troxel AB, Werth VP. Development of the CLASI as a tool to measure disease severity and responsiveness to therapy in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2011;147(2):203-8.
- Koh 2020** Koh JWH, Ng CH, Tay S. Biologics targeting type I interferons in SLE: A meta-analysis and systematic review of randomised controlled trials. *Lupus* 2020; 29(14):1845-1853
- Kroenke 2009** Kroenke K, Strine TW, Spitzer RL, Williams JB, Berry JT, Mokdad AH. The PHQ-8 as a measure of current depression in the general population. *J Affect Disord*. 2009 Apr;114(1-3):163-73. doi: 10.1016/j.jad.2008.06.026. Epub 2008 Aug 27. PMID: 18752852.
- Lee 2021** Lee YH, Song G. Anifrolumab for the treatment of active systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anifrolumab zur Behandlung des aktiven systemischen Lupus erythematosus: eine Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien* 2021; 80(10):988-994
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65-W-94.
- Magallares 2021** Magallares B, Lobo-Prat D, Castellví I, Moya P, Gich I, Martinez-Martinez L, Park H, Millán AM, Laiz A, Díaz-Torné C, Fernandez S, Corominas H. Assessment of EULAR/ACR-2019, SLICC-2012 and ACR-1997 Classification Criteria in SLE with Longstanding Disease. *J Clin Med*. 2021;10(11):2377.
- Mahieu 2016** Mahieu MA, Strand V, Simon LS, Lipsky PE, Ramsey-Goldman R. A critical review of clinical trials in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. Sep 2016;25(10):1122-1140.
- Manzi 2021** Manzi S, Furie R, Morand E, Tanaka Y, Abreu G, Lindholm C, Tummala R. SLE Treatment History and Anifrolumab Efficacy by Baseline Standard Therapies in Patients with SLE from 2 Phase 3 Trials [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/sle-treatment-history-and-anifrolumab-efficacy-by-baseline-standard-therapies-in-patients-with-sle-from-2-phase-3-trials/>. Accessed February 16, 2022.
- Manzi 2022** Manzi S, Lindholm C, Hupka I, et al. OP0282 Impact of anifrolumab on neuropsychiatric manifestations of depression and suicidality in patients with systemic lupus erythematosus.

- Annals of the Rheumatic Diseases 2022;81:187-188. https://ard.bmj.com/content/81/Suppl_1/187
- McElhone 2007** McElhone K, Abbott J, Shelmerdine J, Bruce IN, Ahmad Y, Gordon C, Peers K, Isenberg D, Ferenkeh-Koroma A, Griffiths B, Akil M, Maddison P, Teh LS. Development and validation of a disease-specific health-related quality of life measure, the LupusQol, for adults with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007 Aug 15;57(6):972-9.
- MD+ CALC 2022** Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K); Stratifies severity of systemic lupus erythematosus (SLE).
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.mdcalc.com/systemic-lupus-erythematosus-disease-activity-index-2000-sledai-2k#next-steps>
Data ostatniego dostępu: 14.02.2022
- Merrill 2018** Merrill JT, Manzi S, Aranow C, et al. Lupus community panel proposals for optimising clinical trials: 2018. *Lupus Sci Med.* 2018;5(1):e000258.
- Merrill 2018** Merrill JT, Furie R, Werth VP, Khamashta M, Drappa J, Wang L, Illei G, Tummala . Anifrolumab effects on rash and arthritis: Impact of the type I interferon gene signature in the phase IIb MUSE study in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med* 2018; 5(1)
- Merrill 2021** Merrill J, Kalunian K, Furie R, Winthrop K, Primakov P, Pineda L, Abreu G, Tummala R. Herpes Zoster Events with Anifrolumab in Patients with Active SLE: An Integrated Analysis of Phase 2 and Phase 3 Trials [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/herpes-zoster-events-with-anifrolumab-in-patients-with-active-sle-an-integrated-analysis-of-phase-2-and-phase-3-trials/>. Accessed February 16, 2022.
- Mikdashi 2015** Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther.* Jul 20 2015;17:183.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264-269.
- Morand 2018** Morand EF, Trasieva T, Berglind A, Illei GG, Tummala . Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) attainment discriminates responders in a systemic lupus erythematosus trial: post-hoc analysis of the Phase IIb MUSE trial of anifrolumab. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(5):706-713
- Morand 2020** Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, Bae SC, Brohawn PZ, Pineda L, Berglind A, Tummala R; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;382(3):211-221.
- Morand 2020** Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, Bae SC, Brohawn PZ, Pineda L, Berglind A, Tummala. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2020; 382(3):211-221
- Morand 2021** Morand E, Abreu G, Furie R, Tummala R. Attainment of the Lupus Low Disease Activity State in Response to Anifrolumab in 2 Phase 3 Trials [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/attainment-of-the-lupus-low-disease-activity-state-in-response-to-anifrolumab-in-2-phase-3-trials/>. Accessed February 16, 2022.
- Morand 2022** Morand EF, Furie RA, Bruce IN, et al. Efficacy of anifrolumab across organ domains in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: a post-hoc analysis of pooled data from the TULIP-1 and TULIP-2 trials. *The Lancet Rheumatology.* Published online February 2022:S2665991321003179. doi:10.1016/S2665-9913(21)00317-9
- Morand 2022** Morand EF, Furie RA, Bruce IN, et al. Efficacy of anifrolumab across organ domains in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: a post-hoc analysis of pooled data from the TULIP-1 and TULIP-2 trials. *The Lancet Rheumatology.* Published online February 2022:S2665991321003179. doi:10.1016/S2665-9913(21)00317-9

- Musiał 2021** Musiał J, Hruby Z. 3. Toczeń rumieniowaty układowy. W: Interna *Musiał 2021a*. VII Choroby reumatyczne. D. Choroby tkanki łącznej. Medycyna Praktyczna Kraków 2021; 2065-2075.
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Navarra 2011** Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377: 721-31.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego - wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Nikiphorou 2016** Nikiphorou E, Radner H, Chatzidionysiou K, Desthieux C, Zabalan C, van Eijk-Hustings Y, Dixon WG, Hyrich KL, Askling J, Gossec L. Patient global assessment in measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Arthritis Res Ther.* 2016 Oct 28;18(1):251.
- Ohmura 2021** Ohmura K. Which is the best SLE activity index for clinical trials? *Modern rheumatology* 2021, vol. 31, no. 1, 20-28.
<https://doi.org/10.1080/14397595.2020.1775928>
- Petri 1999** Petri M, Buyon J, Kim M. Classification and definition of major fares in SLE clinical trials. *Lupus* 1999; 8: 685-691
- Petri 2005** Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al; OC-SELENA Trial. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005;353(24):2550-8.
- Petri 2021** Petri M, Goldman DW, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, Bruce IN, Isenberg D, Wallace D, Nived O, Ramsey-Goldman R, Bae SC, Hanly JG, Sanchez-Guerrero J, Clarke AE, Aranow C, Manzi S, Urowitz M, Gladman DD, Kalunian K, Werth VP, Zoma A, Bernatsky S, Khamashta M, Jacobsen S, Buyon JP, Dooley MA, van Vollenhoven R, Ginzler E, Stoll T, Peschken C, Jorizzo JL, Callen JP, Lim S, Inanç M, Kamen DL, Rahman A, Steinsson K, Franks AG Jr, Magder LS. Comparison of the 2019 European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology Systemic Lupus Erythematosus Classification Criteria With Two Sets of Earlier Systemic Lupus Erythematosus Classification Criteria. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021 Sep;73(9):1231-1235. doi: 10.1002/acr.24263.
- Posner 2011** Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, Currier GW, Melvin GA, Greenhill L, Shen S, Mann JJ. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry.* 2011 Dec;168(12):1266-77.
- PRAC 2022** Sprawozdania ze spotkań komisji PRAC
Dostęp on-line pod adresem:
<https://www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac-meetings>
Data ostatniego dostępu: 03.07.2022 r.
- QxMD 2022** Calculate by QxMD: SLEDAI-2K, Assess disease activity in lupus.
Dostęp on-line pod adresem: https://qxmd.com/calculate/calculator_335/sledai-2k

Data ostatniego dostępu: 14.02.2022

- Shamliyan 2017** Shamliyan TA, Dospinescu . Additional Improvements in Clinical Response From Adjuvant Biologic Response Modifiers in Adults With Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus Despite Immunosuppressive Agents: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Ther 2017; 39(7):1479-1,506E+51.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Smith 1999** Smith EL, Shmerling RH. The American College of Rheumatology criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: strengths, weaknesses, and opportunities for improvement. Lupus. 1999;8(8):586-95.
- Sokalska-Jurkiewicz 2008** Sokalska-Jurkiewicz M. Kwestionariusze i inne narzędzia oceny zdrowia w reumatologii. Przegląd Reumatologiczny 2008, nr 5 (23), s. 6-7.
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019; 366: l4898.
- Strand 2022** Strand V, O'Quinn S, Furie R A, Morand E F, Kalunian K C, Schwetje E G, Abreu G, Tummala. Clinical meaningfulness of a British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment response in terms of patient-reported outcomes in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a post-hoc analysis of the phase 3 TULIP-1 and TULIP-2 trials of anifrolumab. The Lancet Rheumatology 2022; 4(3):e198-e207
- Ślusarska 2019** Ślusarska BJ, Nowicki G, Piasecka H, Zarzycka D, Mazur A, Saran T, Bednarek A. Validation of the Polish language version of the Patient Health Questionnaire-9 in a population of adults aged 35-64. Ann Agric Environ Med. 2019 Sep 19;26(3):420-424.
- Thanou 2014** Thanou A, Chakravarty E, James JA, Merrill JT. Which outcome measures in SLE clinical trials best reflect medical judgment? Lupus Sci Med. 2014;1(1):e000005.
- Tummala 2021** Tummala R, Abreu G, Pineda L, Michaels MA, Kalyani RN, Furie RA, Morand E. Safety profile of anifrolumab in patients with active SLE: an integrated analysis of phase II and III trials. Lupus Sci Med 2021; 8(1)
- Tylka 2009** Tylka J, Piotrowicz K. Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 - wersja polska. Kardiologia 2009; 67: 1166-1169.
- URPL 2022** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0?page=14%2C0>
Data ostatniego dostępu: 03.07.2022 r.
- Van Vollenhoven 2022** Van Vollenhoven R, Furie R, Morand EF, et al. POS0709. Sustained BICLA and BILAG organ domain responses in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) receiving anifrolumab in two phase 3 trials. Annals of the Rheumatic Diseases 2022;81:635-636.
- VigiAccess 2022** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 03.07.2022 r.
- Vital 2022** Vital E M, Merrill J T, Morand E F, Furie R A, Bruce I N, Tanaka Y, Manzi S, Kalunian K C, Kalyani R N, Streicher K, Abreu G, Tummala . Anifrolumab efficacy and safety by type I

interferon gene signature and clinical subgroups in patients with SLE: post hoc analysis of pooled data from two phase III trials. *Ann Rheum Dis* 2022

- Ware 2001** Ware JE Jr. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(24):3130-9.
- Weening 2004** Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(2):241-250. Erratum in: *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(3):835-836.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Werth 2020** Werth V, Furie R, Morand E, Kahlenberg J, Kalyani R, Abreu G, Pineda L, Tummala R. Early and Sustained Reduction in Severity of Skin Disease with Anifrolumab Treatment in Patients with Active SLE Measured by the Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI): Pooled Data from 2 Phase 3 Studies [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/early-and-sustained-reduction-in-severity-of-skin-disease-with-anifrolumab-treatment-in-patients-with-active-sle-measured-by-the-cutaneous-lupus-erythematosus-disease-area-and-severity-index-clasi/>. Accessed February 16, 2022.
- Werth 2022** Werth V, Wissmar J, Strömbeck A, et al. POS0367 Improvement of individual mucocutaneous manifestations in patients with systemic lupus erythematosus treated with anifrolumab. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022;81:436-437. https://ard.bmj.com/content/81/Suppl_1/436.2
- Yee 2009** 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