



### NOTA TÉCNICA NÚMERO 483

Medicamento	<b>X</b>
Material	

**Solicitante:** Exmo. Sr. Juiz Dr. Carlos Augusto Gomes Correia

9ª Vara da Fazenda Pública

**Número do processo:** 0256031-16.2020.8.06.0001

**Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS:**

05/10/2020

**Data do Parecer:** 24/10/2020

### SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas -----	2
3. Eficácia do tratamento e evidências científicas -----	4
4. Sobre o registro pela ANVISA -----	7
5. Sobre a recomendação da CONITEC -----	7
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	8
7. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	8
8. Custo do tratamento -----	9
9. Conclusões -----	10
10. Sobre as perguntas formuladas -----	10
11. Referências -----	12



## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema

Avaliação tecnológica do uso do medicamento **belimumabe** (Benlysta®) 200 mg SC 1x/semana para paciente com lúpus eritematoso sistêmico com manifestações articulares e dermatológicas (lesão discoide em couro cabeludo), dependente de corticoide, sem controle adequado após tratamento com azatioprina, hidroxicloroquina e prednisona.

### 2) Considerações teóricas

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune multissistêmica caracterizada pela produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, inflamação em diversos órgãos e dano tecidual. Sua etiologia permanece ainda pouco compreendida, porém é conhecida a participação de fatores hormonais, ambientais, genéticos e imunológicos para o surgimento da doença.

O LES afeta indivíduos de todas as raças, sendo 9 a 10 vezes mais frequente em mulheres durante a idade reprodutiva. No Brasil, estima-se uma incidência de LES em torno de 8,7 casos para cada 100.000 pessoas por ano, de acordo com um estudo epidemiológico realizado na região Nordeste. A mortalidade dos pacientes com LES é cerca de 3 a 5 vezes maior do que a da população geral e está relacionada à atividade inflamatória da doença, ao maior risco de infecções decorrentes da imunossupressão e, tardiamente, às complicações da própria doença e do tratamento, em particular por doença cardiovascular.

As características clínicas são polimórficas e a evolução costuma ser crônica, com períodos de exacerbação e remissão. A doença pode cursar com sintomas constitucionais, artrite, serosite, nefrite, vasculite, miosite, manifestações mucocutâneas, hemocitopenias imunológicas, diversos quadros neuropsiquiátricos, hiperatividade reticuloendotelial e pneumonite.

A fadiga é uma das queixas mais prevalentes do LES em atividade. Febre, geralmente moderada e com resposta rápida ao glicocorticoide (GC), é verificada na



maioria dos pacientes no momento do diagnóstico. Mialgias, perda de peso e linfadenopatia reacional periférica podem ser comumente encontradas. O envolvimento articular é a manifestação mais frequente, depois dos sintomas constitucionais, sendo detectado em mais de 90% dos pacientes durante a evolução da doença. Perda de massa óssea com aumento do risco de osteoporose e fraturas geralmente está associada com uso crônico de GC.

As lesões de pele são comuns e podem ser variadas. A maioria dos pacientes apresenta fotossensibilidade após exposição à radiação solar ou artificial. A clássica lesão em asa de borboleta, caracterizada por eritema malar e no dorso do nariz, é identificada em menos de 50% dos casos. Alopecia, geralmente difusa ou frontal, é um achado frequente, constituindo-se em um bom marcador de agudização do LES. As lesões do lúpus discoide manifestam-se por placas eritematosas cobertas por uma escama aderente, envolvendo comumente o couro cabeludo, as orelhas, a face e o pescoço. Úlceras orais e nasais, em geral indolores, são achados em cerca de um terço dos pacientes.

Pericardite é a manifestação cardíaca mais comum, podendo ser clínica ou subclínica, e ocorre em até 55% dos pacientes. O derrame pericárdico geralmente é pequeno e detectável apenas por ecocardiografia. Miocardite está frequentemente associada à pericardite, ocorrendo em cerca de 25% dos casos. Acometimento valvar é frequentemente detectado por ecocardiografia e o espessamento valvar é a alteração mais encontrada. Endocardite de Libman-Sacks caracteriza-se por lesões verrucosas, localizadas especialmente nas valvas aórtica e mitral, sendo descritas em até 43% dos pacientes. Geralmente, apresenta um curso clínico silencioso, podendo, em raros casos, evoluir com eventos tromboembólicos e endocardite infecciosa.

Episódios tromboembólicos também podem estar associados à presença de anticorpos antifosfolípidos e ao uso crônico de GC ou de anticoncepcional oral. Doença arterial coronariana, outra manifestação importante, está relacionada com processo acelerado de aterogênese e com morbidade e mortalidade precoces.

Envolvimento pulmonar ou pleural ocorre em cerca de 50% dos pacientes. A manifestação mais comum é pleurite com derrame de pequeno a moderado volume, geralmente bilateral; menos comumente, hipertensão pulmonar e pneumonite lúpica.



Manifestações de doença renal ocorrem em cerca de 50% dos pacientes, sendo hematúria e proteinúria persistentes os achados mais observados. O espectro clínico do lúpus neuropsiquiátrico inclui síndrome cerebral orgânica, psicose, quadros depressivos, déficits funcionais, acidentes vasculares encefálicos, neuropatias periféricas, neuropatias cranianas, mielite transversa e convulsões. Convulsão e psicose podem constituir-se na primeira manifestação isolada da doença.

Ao longo da evolução da doença, observam-se períodos de exacerbação e atividade de doença. Este padrão evolutivo pode ser resumido em 3 modelos : 1) pacientes cronicamente ativos (40%); 2) pacientes que alternam exacerbação e remissão (35%) e 3) pacientes com remissão sustentada por longos períodos (25). Além da atividade de doença, o uso de corticoide de forma contínua e em doses acima de 7,5 mg/dia determina de maneira independente maior dano acumulado e conseqüentemente incremento da mortalidade.

### 3) Eficácia do tratamento e evidências científicas

O belimumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano que inibe a atividade biológica dos estimuladores de linfócitos B (do inglês, *B lymphocyte stimulator* – BLyS). O BLyS inibe a apoptose das células B e estimula a diferenciação dessas células em plasmócitos produtores de imunoglobulina. Sabe-se que os pacientes com LES têm superexpressão de BLyS e que a atividade da doença está fortemente associada às concentrações plasmáticas do BLyS. Neste cenário, o belimumabe se liga ao BLyS, reduz a sobrevivência das células B e inibe a diferenciação das células B em plasmócitos produtores de imunoglobulina.

Existem revisões sistemáticas e meta-análises já publicadas sobre a eficácia e segurança de belimumabe no tratamento dos pacientes com LES. As meta-análises de Shamliyan e colaboradores (2017); Lee and Song (2017), Wei e colaboradores (2016), Borba e colaboradores (2014) e de Kandala e colaboradores (2013) incluíram ensaios clínicos randomizados de medicamentos imunobiológicos que têm sido utilizados para



o tratamento do LES, independente se eles são indicados ou não em suas respectivas bulas.

Em relação ao belimumabe, além de ser o único com indicação em bula, ele foi avaliado em dois principais estudos pivotais de fase III, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados com terapia padrão mais placebo – o BLISS-52 e o BLISS-76. Participaram desses estudos 1.684 pacientes diagnosticados com LES, de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia. Os estudos foram conduzidos em 226 centros de 33 países, inclusive o Brasil, e ao final das 52 semanas os desfechos primários de eficácia foram atingidos em ambos os estudos. Todas essas revisões demonstraram que o belimumabe é eficaz e seguro, sobretudo nos pacientes com LES moderado.

Além disso, uma recente meta-análise da Cochrane concluiu que belimumabe demonstrou benefícios significantes comparados à terapia padrão mais placebo em pacientes com lúpus, baseado em estudos randomizados controlados bem desenhados e de alta qualidade, que utilizaram desfechos válidos (Singh, 2015). Comparado ao grupo tratado com terapia padrão, Borba e colaboradores (2014) mostraram que belimumabe apresentou diferença significativa em termos de eficácia e segurança.

Nessa mesma perspectiva, Kandala e colaboradores (2013) observaram em sua meta-análise, por meio da análise combinada dos ensaios clínicos BLISS 52 e BLISS 76, que belimumabe apresentou benefício no controle da atividade da doença ao final de 52 semanas, principal desfecho do estudo (OR 1,63; 95% CI 1,27 a 2,09  $p < 0,0010$ ). Além disso, foi observada uma diminuição na intensidade e um aumento do intervalo de tempo para a ocorrência da primeira exacerbação grave. Wei e colaboradores (2016), por sua vez, mostraram um aumento significativo na taxa de *Systemic Lupus Erythemthosus Response Index* (SRI), um desfecho associado à atividade da doença, nos pacientes com belimumabe (OR = 1,49; 95% CI 1,26 a 1,77,  $p = 0,001$ ). Os autores concluíram ainda que não houve diferença estatística para a ocorrência de reações adversas do belimumabe comparado à terapia padrão.



Em três meta-análises com avaliação de ensaios clínicos, sendo três estudos de fase III e um estudo de fase II, os valores de OR de eficácia e segurança obtidos foram semelhantes. Conforme seus resultados, o belimumabe é superior ao placebo como tratamento adjunto à terapia padrão no melhor controle da atividade de doença de pacientes com LES ativo (exceto nefrite ativa e grave e manifestações com envolvimento neurológico) nas avaliações realizadas na semana 52 de tratamento. Somente um estudo avaliou a eficácia na semana 76 de tratamento, não mostrando diferença estatisticamente significativa entre os grupos, demonstrando perda de efeito ao longo do tempo.

Os principais eventos adversos foram artralgias, infecções do trato respiratório superior, cefaleia, fadiga e náuseas, com perfil de segurança semelhante ao grupo placebo em todos os estudos. No entanto, meta-análise de Wei et al em uma análise de efeito fixo demonstrou maior risco de eventos adversos graves para o belimumabe. A magnitude global do efeito é de pequena a moderada, dependendo do grau de atividade de doença, da presença ou não de anti-DNA e da intensidade do consumo de complementos.

Todas as meta-análises descrevem como principal limitação a heterogeneidade das populações estudadas nos estudos e o número pequeno de pacientes e estudos e apontam que é necessário maior tempo de seguimento para avaliações de eficácia e segurança a longo prazo. No entanto, o desfecho avaliado é considerado crítico e de grande importância, pois a manutenção da atividade de doença determina necessidade contínua de corticoide e acúmulo de danos irreversíveis ao longo do tempo, o que tem correlação direta com diminuição de sobrevida.

Em relação à posição no sequenciamento do tratamento, levando em consideração que se trata de uma opção com elevado custo, sua utilização pode ser recomendada para aqueles pacientes que mantém doença ativa, mesmo com uso de antimalárico associado com baixas doses de corticoide e falha a pelos menos dois imunossupressores utilizados em doses adequadas por pelo menos 3-6 meses.



Recentemente o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomendou a incorporação de belimumabe no sistema nacional de saúde do Reino Unido para os pacientes com LES em alta atividade. Em seu documento oficial de recomendação, o NICE ressaltou a importância de um tratamento inovador para o LES, visto que esta é uma condição clínica que limita significativamente a vida dos pacientes, principalmente mulheres, incapacitando-as de trabalhar e ter filhos. Além disso, destacou-se também a oportunidade identificada de redução dos efeitos colaterais provocados pelas terapias até então disponíveis, principalmente em função da redução da necessidade de uso de corticoide.

#### 4) Sobre o registro pela ANVISA

Nome comercial	BENLYSTA®
Princípio ativo	belimumabe
Registro ANVISA	101070295
Vencimento do registro	11/2027
Categoria regulatória	Medicamento de referência
Possui Genérico	Não
Apresentação	Pó liofilizado para solução injetável de 120 mg ou 400 mg Uso intravenoso
Laboratório	GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA
Indicação conforme bula	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia adjuvante em pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico ativo que apresentam alto grau de atividade da doença (ex: anti-DNA positivo e baixo complemento) e que estejam em uso de tratamento padrão para LES, incluindo corticosteroides, antimaláricos, AINEs ou outros imunossupressores.</li> </ul>

\*<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351769941201466/?substancia=25724&monodroga=S&situacaoRegistro=V> (Acesso 01 Abr 2020)

#### 5) Sobre a incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br





Em janeiro de 2018, a CONITEC considerou haver evidência fraca (em virtude da perda da eficácia em 76 semanas e segurança de longo prazo) para sugerir a incorporação do belimumabe como terapia adjunta no tratamento de pacientes com LES com mais de 18 anos que não responderam a terapia padrão conforme previsto no PCDT de LES. O órgão pontuou que questões de custo-efetividade devem ser consideradas na decisão de incorporação. A CONITEC deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação do belimumabe para lúpus eritematoso sistêmico. Foi assinado o registro de deliberação nº 326/2018.

#### **6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público**

O Ministério da Saúde publicou as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Lupus Eritematoso Sistêmico, regulamentada por meio da Portaria GM/MS nº 100 - 07/02/2013 (Publicada em 08/02/2013). O medicamento belimumabe não foi citado.

#### **7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS**

- Cloroquina ou hidroxicloroquina: utilizada em todos os pacientes, exceto nos casos de contraindicações ou efeitos colaterais significativos; tem efeito no controle das manifestações clínicas, prevenção de recidivas e melhora no prognóstico dos pacientes;
- Dexametasona e betametasona: estratégia empregada principalmente no tratamento do lúpus neonatal devido sua passagem placentária;
- Metilprednisolona e prednisona: terapia com potente efeito anti-inflamatório e imunossupressor empregada no tratamento de praticamente todas as formas de apresentação clínica da doença, nas fases agudas e subagudas;
- Azatioprina: tratamento imunossupressor utilizado como poupador de glicocorticoide no controle da atividade de doença;
- Ciclosporina: tratamento utilizado principalmente no controle da doença renal associada ao LES, especialmente na nefrite lúpica classe V;





- Ciclofosfamida: tratamento imunossupressor com efeito mais potente dentre os medicamentos incluídos no PCDT; está reservado para controle de formas graves de doença, geralmente com envolvimento renal, cerebral ou de qualquer órgão nobre sujeito a grave lesão pela atividade inflamatória da doença;
- Danazol: eficaz no tratamento da plaquetopenia córtico-dependente e refratária ao emprego de imunossupressores;
- Metotrexato: terapia imunossupressora utilizada como poupador de glicocorticoide empregada em formas leves a moderadas de doença, geralmente com envolvimento cutâneo, articular e de serosas;
- Talidomida: terapia reservada para tratamento de formas refratárias de lúpus cutâneo crônico e subagudo, especialmente na sua forma discoide.

O medicamento belimumabe não integra a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020 e não faz parte de nenhum programa de medicamentos da Assistência Farmacêutica no SUS estruturado pelo Ministério da Saúde.

## 8) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 02/10/2020.

BELIMUMABE	TABELA DE PREÇOS (R\$)			Custo mensal estimado <sup>§</sup>	Custo anual médio estimado <sup>§</sup>
	ICMS 0%				
	PF	PMC	PMVG <sup>#</sup>		
<b>BENLYSTA 400 mg</b> PO LIOF INJ CT FA VD INC	1918,72	2.592,12 <sup>c</sup>	1.533,25	3.331,16	39.974,01

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.

<sup>a</sup>Preço Fábrica (PF): é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública, no mercado brasileiro.

<sup>#</sup>Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF\* (1-CAP)]. Comunicado n° 11, de 19 de dezembro de 2019 o CAP é de 20,09%.

<sup>c</sup>Medicamentos em embalagens hospitalares e de uso restrito a hospitais e clínicas não podem ser comercializados pelo Preço Máximo ao Consumidor. Resolução no. 03 de 4/5/2009.

<sup>§</sup>O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



Uma análise orçamentária realizada pela CONITEC estimou o impacto orçamentário da incorporação do belimumabe ao SUS para os anos de 2018 a 2022. A estimativa global foi de R\$ 124.053.662,63 no primeiro ano e de R\$ 697.183.992,46 ao longo dos 5 primeiros anos após a incorporação.

## 9) Conclusões

A parte autora é portadora lúpus eritematoso sistêmico com manifestações articulares e dermatológicas, dependente de corticoide, sem controle adequado após tratamento com azatioprina, hidroxicloroquina e prednisona. O belimumabe é um agente ativo no tratamento da atual condição, por estar associado a redução da atividade da doença e da dependência de corticoide. Seu impacto é considerado de modesto a moderado, a depender de critérios individuais. A CONITEC não recomendou a incorporação do medicamento ao SUS por considerar haver perda da eficácia em 76 semanas e carência de dados sobre segurança de longo prazo. O custo individual do tratamento é estimado em 39.974,01 por ano de tratamento. O SUS fornece diversos medicamentos que poderiam ser empregados na situação atual, incluindo ciclosporina, ciclofosfamida, metotrexato e talidomida. O relatório do médico assistente não deixa claro o motivo do não emprego dos agentes citados.

## 10) Sobre as perguntas formuladas pelo Magistrado:

**a. Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora, considerando as peculiaridades do presente caso?**

O sistema público disponibiliza o uso de cloroquina, hidroxicloroquina, corticoides (betametasona, dexametasona e metilprednisolona), azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, danazol, metotrexato e talidomida. Alguns desses agentes já foram



utilizados no caso da parte autora. O uso de adjuvantes é importante para evitar a dependência de corticoides, que tem impacto deletério para a saúde em longo prazo.

**b. O fármaco requerido nesta ação se apresenta como indicado e eficiente para tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?**

Sim, é indicado e eficiente. Sim, pode ser administrado eficazmente,

**c. Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte requerente?**

Sim.

**d. Há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contra-indicada para o caso da parte autora?**

O medicamento é contraindicado para pacientes com anafilaxia em decorrência de seu uso. Sua eficácia não foi avaliada em pacientes com nefrite lúpica ativa grave nem com lúpus ativo grave do sistema nervoso central. Não há evidência, de acordo com as informações fornecidas, de contraindicação no caso da parte autora.

**e. Existem outras drogas adequadas ao tratamento da parte autora?**

Sim. O PCDT do Ministério da Saúde recomenda o uso de metotrexato ou de talidomida para LES com manifestações dermatológicas refratárias. Outros agentes disponibilizados para LES refratário são a ciclosporina e a ciclofosfamida. Não está claro o motivo pelo qual esses outros agentes não foram utilizados.

**f. A medicação requerida neste processo é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?**

Sim, é aprovada pela ANVISA. Não é incorporada ao SUS.

**g. Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?**



Não.

**h. Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade? Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.**

A medicação solicitada tem indicação e respaldo pela em literatura médica para uso no caso da autora. Contudo, devido a seu alto custo, entende-se que alternativas recomendadas pela PCDT do Ministério da Saúde, como metotrexato e talidomida, poderiam ser oferecidas.

#### **11) Referências**

1. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Lúpus Eritematoso Sistêmico. 2018 Ministério da Saúde.
2. Relatório de recomendação sobre o Belimumabe para lúpus eritematoso sistêmico. CONITEC. MINISTERIO DA SAUDE BRASIL. 2017.
3. BORBA, Eduardo Ferreira et al. Consenso de lupus eritematoso sistêmico. Revista Brasileira de Reumatologia, 2008.
4. Registro ANVISA – [www.smerp.com.br](http://www.smerp.com.br)
5. AUGUSTIN, S. Efficacy and safety of belimumab in patients with SLE: A meta-analysis. International Journal of Rheumatic Diseases 2014 17 SUPPL. 1 (62).
6. BORBA, HH; et al. Efficacy and safety of biologic therapies for systemic lupus erythematosus treatment: systematic review and metaanalysis. BioDrugs, 28(2): 211-28, 2014.



7. COLLINS, CE; et al. Response to belimumab among patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: 24-month results from the OBSERVE study in the USA. 2016. *Lupus Sci Med*; 3:e000118 doi:10.1136/lupus-2015-000118
  
8. FURIE, R; 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 & Rheumatism*; 63 (12): 3918-30, 2011.
  
9. GINZLER, EM.; et al. Disease control and safety of belimumabe plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*; 41(2): 300-309, 2014.
  
10. NAVARRA, SV; et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised placebo controlled, phase 3 trials. *Lancet*; 377: 721–31, 2011
  
11. WEI, L.; et al. Efficacy and Safety of Belimumab Plus Standard Therapy in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Metaanalysis. *Clinical Therapeutics*; 38(5): 1134-40, 2016.
  
12. Kandala NB, Connock M, Grove A, et al. Belimumab: a technological advance for systemic lupus erythematosus patients? Report of a systematic review and metaanalysis. *BMJ Open*. 2013;3(7).
  
13. Bula da medicacao BenlystaR belimumabe. GlaxoSmithKline Brasil Ltda.. 19/05/2016.
  
14. Gladman DD. Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. UpToDate [Internet]. 2017.
  
15. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992 Jun;35(6):630-40.
  
16. Petri M, Genovese M, Engle E, et al. Definition, incidence, and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus. A prospective cohort study. *Arthritis Rheum*. 1991 Aug;34(8):937-44.



17. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677–86.
18. Gordon C, Amissah-Arthur M-B, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology*, 2017 (doi:10.1093/rheumatology/kex286).
19. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005 Oct;19(5):685- 708.
20. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992 Jun;35(6):630-40.
21. Liang MH, Socher SA, Larson MG, et al. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1989 Sep;32(9):1107-18.