

## INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

**Condición de Salud:** Lupus Eritematoso Sistémico

**Tecnología Sanitaria Evaluada:** Belimumab y Rituximab para el tratamiento de Lupus Eritematoso Sistémico

Sistema de protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.  
Ley Nº 20.850. “Ley Ricarte Soto”.

Subsecretaría de Salud Pública  
División de Planificación Sanitaria  
Departamento Evaluación de tecnologías Sanitarias  
y Salud Basada en la Evidencia

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Lupus Eritematoso Sistémico. Santiago, MINSAL 2017.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de disseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 1ª Edición: 2017



## ÍNDICE

1. SOLICITUD.....	5
2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA .....	5
3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS EVALUADA .....	5
4. RESUMEN EJECUTIVO .....	6
Análisis Económico.....	7
Implementación y efectos en las redes asistenciales .....	7
5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD .....	8
Diagnóstico e identificación de subgrupos .....	8
6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	9
Alternativas no farmacológicas.....	9
Alternativas farmacológicas.....	9
Terapias para pacientes resistentes.....	9
7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS .....	10
8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO .....	12
Pertinencia de la indicación .....	12
Seguridad .....	12
Umbral .....	12
Disponibilidad del Fondo .....	12
9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS .....	14
Resultados de la búsqueda de evidencia .....	14
Resumen de resultados.....	15
Consideraciones adicionales .....	18
10. ANÁLISIS ECONÓMICO .....	19
Resultados y descripción de la evidencia encontrada .....	19
Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria.....	22
Acuerdos de riesgo compartido .....	22
Precio Máximo Industrial .....	22
Impacto Presupuestario .....	22
11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES .....	24
Conclusión: La limitación es la oferta insuficiente de horas de especialista para el seguimiento requerido de los casos de mayor complejidad. ....	24
12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	25

13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN .....	27
14. CONCLUSIÓN .....	28
REFERENCIAS .....	29
ANEXOS .....	32
Anexo 1. Seguridad de Belimumab .....	32
Resumen del perfil de seguridad .....	32
Tabla de reacciones adversas.....	32
Descripción de reacciones adversas seleccionadas .....	33



## **LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

### **1. SOLICITUD**

Belimumab y Rituximab para el tratamiento de Lupus Eritematoso Sistémico.

### **2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA**

Lupus Eritematoso Sistémico.

### **3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS EVALUADA**

Belimumab para el tratamiento de Lupus Eritematoso Sistémico.

#### 4. RESUMEN EJECUTIVO

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, que se caracteriza por un curso cíclico con remisiones y recaídas, pudiendo causar discapacidad física y funcional importante, además de numerosas manifestaciones clínicas afectando múltiples sistemas del organismo. Su prevalencia va de 40 a 200 casos por 100.000 habitantes, mientras que las tasas de sobrevida publicadas en Chile son 92% a los 5 años, 77% a los 10 años y 66% a 15 años.

Este informe evalúa el uso de belimumab para el tratamiento de pacientes adultos con LES activo que sean resistentes al tratamiento estándar. No se consideró el uso de rituximab, puesto que no se encuentra indicado para el tratamiento de LES.

##### **Eficacia de los tratamientos**

Se estudió la eficacia de belimumab en combinación a tratamiento estándar (generalmente antimaláricos, corticoides, Antiinflamatorios No Esteroidales (AINEs) o inmunosupresores), en comparación a placebo + el tratamiento estándar. Se encontraron 7 revisiones sistemáticas que consideraron 4 Ensayos Controlados Aleatorizados (ECAs).

En comparación al grupo placebo, belimumab probablemente es eficaz en producir una mayor tasa de respuesta a las 52 semanas (según índice SRI). Esta diferencia probablemente no se mantenga a las 76 semanas.

El número de pacientes que reduce en al menos 4 puntos el valor de la escala SELENA-SLEDAI a las 52 semanas es probablemente menor cuando éstos reciben belimumab, en comparación a placebo. Esta diferencia probablemente no se mantenga a las 76 semanas.

El número de pacientes que reducen su dosis de corticoides en más de un 50% a las 52 semanas sería mayor cuando éstos son tratados con belimumab, en comparación a placebo.

El uso de belimumab implicaría un aumento del número de pacientes que pasan de positivo a negativo en el test de anticuerpo anti-dsDNA a las 52 semanas, lo que probablemente se mantiene a las 76 semanas.

La utilización de belimumab probablemente implica un aumento del número de pacientes que normaliza sus niveles de C3 a las 52 semanas, en comparación a placebo. Esta diferencia se mantendría a las 76 semanas.

El tratamiento con belimumab reduce en una mayor proporción que placebo la actividad de la enfermedad (medido con la escala PGA) a las 24 semanas. Esta diferencia probablemente se mantiene a las 52 semanas.

No se encontró evidencia sobre la eficacia del tratamiento de belimumab sobre la escala FACIT de fatiga en los pacientes con LES.

### **Análisis Económico**

Se encontraron 5 estudios que evaluaron la costo-efectividad del tratamiento con belimumab para pacientes con LES en distintos países. Todos los estudios estiman que belimumab sería costo-efectivo en cada uno de los contextos evaluados.

Sin embargo, las agencias revisadas (Canadá e Inglaterra) señalan que no hay evidencia suficiente para concluir sobre la costo-efectividad del belimumab para pacientes con LES que no hayan respondido a la terapia convencional. Sin embargo, Canadá recomienda no incluirlo mientras que, por el contrario, Inglaterra recomienda su inclusión.

Realizando un impacto presupuestario de este tratamiento, se llegó a una estimación de 742 pacientes en 2018, con un costo de \$MM4.166. El número de pacientes y el costo del tratamiento se incrementan progresivamente llegando a 816 pacientes en 2022, que representan un costo de MM\$5.152.

### **Implementación y efectos en las redes asistenciales**

Pese a que existe la oferta de la Red GES establecida para pacientes con LES, existen limitaciones en cuanto a la disponibilidad de horas de especialista para el seguimiento requerido de los casos de mayor complejidad.

**Tabla resumen de la evaluación**

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorable / No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Lupus Eritematoso Sistémico	Belimumab	Si	Favorable	No se excluye	Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación.
Lupus Eritematoso Sistémico	Rituximab	No	No se evalúa	No se evalúa por criterios de ingreso	Sin indicación para pacientes con LES en el ISP, EMA ni FDA.

## 5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica de causa desconocida que puede afectar cualquier órgano. Se caracteriza por un curso cíclico con remisiones y recaídas. Además, puede causar una discapacidad física y funcional importante y sus manifestaciones son tremendamente diversas, desde una afectación cutánea y articular relativamente leve, hasta una fatiga debilitante, un deterioro cognitivo significativo, enfermedad renal en etapa terminal y trombosis (1–3).

La enfermedad se puede presentar a cualquier edad, pero es más común entre los 30 y 50 años, con una predominancia en mujeres (1 hombre por cada 10 mujeres), no obstante el porcentaje de hombres afectados aumenta con la edad. Respecto de la prevalencia de esta enfermedad, se ha estimado que en España ésta varía entre 34 a 91 casos por 100.000 habitantes. La incidencia varía entre 1 a 24 por cien mil habitantes en EEUU, América del Sur, Europa y Asia (4,5).

El LES puede afectar simultáneamente numerosos sistemas del organismo por lo que provoca gran morbilidad y mortalidad, la que está causada por infecciones, enfermedad cardiovascular acelerada, y por complicaciones de la insuficiencia renal. Las tasas de supervivencia publicadas en Chile son 92% a los 5 años, 77% a los 10 años y 66% a 15 años (6).

### **Diagnóstico e identificación de subgrupos**

Los pacientes con manifestaciones clínicas de LES (fiebre, artralgias/artritis, eritema malar, serositis, síndrome nefrótico, alteraciones neuropsiquiátricas y otras), simultáneas o aditivas, deben realizarse exámenes complementarios como hemograma en búsqueda de citopenias, examen de orina en búsqueda de proteinuria y signos de nefritis, y una búsqueda del fenómeno autoinmune mediante la presencia de Anticuerpos Antinucleares (ANA). En ese contexto, la presencia de ANA positivo hace muy sugerente el diagnóstico de LES e indica la pesquisa de autoanticuerpos más específicos de esta enfermedad (anti-dsDNA, anti ENA) (6).

Los pacientes con LES tienen una prognosis variable, de acuerdo a la rapidez con la que avance la enfermedad, lo que en múltiples casos está determinado por el diagnóstico temprano de esta enfermedad, para iniciar un pronto tratamiento (6).

De manera general, los pacientes con LES son tratados con antimaláricos y con Antinflamatorios No Esteroidales (AINEs) como primera línea de tratamiento. Sin embargo, existe una fracción de pacientes que son resistentes a estas terapias convencionales.



## **6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES**

### **Alternativas no farmacológicas**

El uso de protección solar para prevenir la exposición a radiación UV es importante en pacientes con LES, dado que ésta podría exacerbar su reacción (6,7). Similar es el caso del tabaquismo, que también incrementaría la actividad de la enfermedad (8) y, por lo tanto, también está contraindicado en pacientes con esta patología.

### **Alternativas farmacológicas**

Dada la variedad de síntomas que esta enfermedad puede presentar, los tratamientos también presentan una gran diferencia entre pacientes. Sin embargo, de manera general todos los pacientes con LES en algún nivel de actividad son tratados con hidroxicloroquina o cloroquina, u otros antimaláricos(6,9,10). Por otro lado, el uso de corticoides como la prednisona o la metilprednisolona, y AINEs es también recomendado (6), además del uso de drogas antihipertensivas, estatinas e inmunosupresores (10).

### **Terapias para pacientes resistentes**

Por lo general se considera el uso de belimumab y rituximab para pacientes con LES resistentes a las terapias farmacológicas mencionadas anteriormente. Sin embargo, también se ha documentado el uso de ciclosporina y de inmunoglobulinas (6).

## 7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

En este informe, se evalúan 2 tratamientos para los pacientes que no responden a las terapias convencionales: belimumab y rituximab.

Belimumab es un anticuerpo monoclonal humano de IgG1 $\lambda$ , producido a partir de una línea celular de mamíferos (NSO) mediante tecnología de ADN recombinante.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, obtenido por ingeniería genética, que representa una inmunoglobulina glucosilada con las regiones constantes de la IgG1 humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y cadenas pesadas murinas. Este anticuerpo se produce a partir de un cultivo en suspensión de células de mamífero (células de ovario de hámster chino) y se purifica mediante cromatografía de afinidad y de intercambio iónico, incluyendo procedimientos específicos de inactivación y de eliminación viral.

### **Belimumab**

#### Registro e Indicación

Belimumab cuenta con registro en el Instituto de Salud Pública (ISP) e indicación para pacientes con LES mayores de 18 años y menores de 65.

#### Presentaciones

Frasco ampolla de 120 mg y 400 mg (B-2263/17, B-2264/17)

#### Laboratorio

Benlysta® de GSK

#### Posología

10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas. La interrupción del tratamiento con Benlysta® debe valorarse si no existe mejoría en el control de la enfermedad tras 6 meses de tratamiento.

### **Rituximab**

#### Registro e Indicación

Rituximab cuenta con registro en ISP, pero sin indicación para la condición evaluada. En la European Medicines Agency (EMA) y FDA tampoco se encuentra indicado para LES.

#### Presentaciones

- Solución inyectable 1400 mg/11.7mL
- Solución para perfusión 100 mg/10mL
- Solución para infusión 10 mg/mL

Laboratorios

- Mabthera® de Roche
- Reditux® de Recalcine

Posología

Sin indicación para la condición evaluada.

## 8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

### **Pertinencia de la indicación**

Belimumab se encuentra registrado e indicado para pacientes adultos con LES, con respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Rituximab se encuentra registrado, pero sin indicación para pacientes con LES en el ISP, EMA ni FDA.

De acuerdo a esto, belimumab cumple con el criterio de pertinencia de la indicación, mientras que rituximab no cumple con este criterio.

### **Seguridad**

No se encontraron alertas sanitarias que hayan sido reportadas después de la comercialización de las tecnologías en agencias regulatorias internacionales, y que hayan implicado el retiro de estos tratamientos del mercado.

Con fecha 23 de febrero de 2017, el ISP notificó por correo electrónico que el tratamiento con inmunosupresores podría generar la reactivación del virus de hepatitis B.

A pesar de esto, belimumab cumple con el criterio de seguridad.

El anexo a este informe describe las consideraciones de seguridad de este tratamiento evaluado, enunciadas por la EMA.

Con fecha 22 de noviembre de 2017, a través de ordinario N° 2062, el Instituto de Salud Pública emitió informe técnico N° 41, Sobre seguridad de los tratamientos posibles de incorporar en el Sistema de Protección Financiera establecido por la Ley Ricarte Soto. Analizado dicho informe, se mantienen las conclusiones señaladas precedentemente.

### **Umbral**

Utilizando el precio reportado en IMS-Health para belimumab (\$53.831 por ampolla de 120 mg), se utilizó como posología 10 mg/Kg cada 4 semanas en un adulto promedio durante todo un año. Con esto, el costo estimado por paciente es de \$4.898.621, lo que supera el umbral de alto costo.

De acuerdo a esto, belimumab cumple con el criterio de umbral.

### **Disponibilidad del Fondo**

Para efectos del cálculo de este criterio de ingreso, la disponibilidad del fondo se estimó al alza con un fondo disponible calculado de \$13.000 MM de pesos, con el fin de evitar declarar como no



evaluables intervenciones que posteriormente pudiera constatarse un impacto presupuestario inferior a lo disponible. Lo anterior, en espera de la holgura presupuestaria informada por la Dirección de Presupuestos del Ministerio de Hacienda.

Belimumab cumple con este criterio ya que no sobrepasa la disponibilidad del fondo estimado al alza por este Ministerio. El impacto presupuestario de este tratamiento es analizado en más detalle en la sección Análisis Económico de este informe.

## 9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

Se evaluó la eficacia de belimumab en pacientes adultos ( $\geq 18$  años) con LES con respuesta inadecuada a la terapia convencional de primera línea.

### Resultados de la búsqueda de evidencia

La información presentada fue extraída de 7 revisiones sistemáticas relevantes para la pregunta formulada, las que fueron publicadas entre los años 2010 y 2016 (11–17), que evaluaron el uso de belimumab para pacientes con LES. La tabla 1 describe las características de los estudios primarios incluidos que compara la eficacia de belimumab en combinación al tratamiento convencional (generalmente antimaláricos, corticoides, AINEs o inmunosupresores) contra placebo + el tratamiento estándar. Se excluyeron los estudios que utilizaban comparadores distintos, tales como otros biológicos, o dosis de belimumab distintas a la recomendada por la EMA (18).

Tabla 1. Características de la evidencia encontrada.

Cuál es la evidencia. (Véase matriz de evidencia en Epistemonikos en Figura 1)	Siete revisiones sistemáticas publicadas entre los años 2010 y 2016 (11–17), que incluyen 4 Ensayos Controlados Aleatorizados (ECAs), que son descritos en 7 publicaciones (19–25).
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	Pacientes adultos ( $\geq 18$ años) con LES, resistentes a la terapia convencional, pero que mantuvieron este tratamiento (corticoides, antimaláricos e inmunosupresores) durante la intervención. Se excluyen pacientes con enfermedad renal severa al inicio del tratamiento.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	Belimumab en dosis de 10 mg por kg, en que se compare su eficacia contra placebo.
Qué tipo de desenlaces se midieron	Las distintas revisiones sistemáticas reportaron, entre otros, los siguientes desenlaces: tasa de respuesta según Índice SRI, reducción de 2/4 o más puntos en escala SELENA-SLEDAI, cambio porcentual en escala SELENA-SLEDAI, reducción de dosis de prednisona en más de 25%/50%, hasta 7.5 mg por día, anticuerpo anti-dsDNA de positivo a negativo, cambio en niveles de anticuerpo anti-dsDNA, normalización de niveles de bajo C3 ( $< 90$ mg/dL, sin nuevas erupciones (flares) de intensidad 1A o 2B BILAG, tiempo a la primera erupción (flare), número de erupciones (flares) severas, número de pacientes sin empeorar según escala BILAG/PGA, cambio en escala PGA, escala SF-36, y cambio en linfocitos CD20 + células B. Estos indicadores fueron medidos a 12, 24, 52 y 76 semanas del inicio del tratamiento.
Financiamiento de los estudios	Los estudios incluidos fueron financiados por GlaxoSmithKline (19,20, 23–25), el NIH de EEUU (22), y Human GenomeSciences (21).

ECA: Ensayo Controlado Aleatorizado; LES: Lupus Eritematoso Sistémico.

### Resumen de resultados

En las 7 revisiones sistemáticas utilizadas, se reportaron 4 Ensayos Controlados Aleatorizados (ECAs) que comparaban el uso de belimumab contra placebo en pacientes con LES. No se encontraron estudios observacionales que pudiesen complementar esta síntesis de evidencia.

En los desenlaces seleccionados, se utilizan diversas escalas que tienen relevancia clínica en esta patología. Estas son:

- Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment– Systemic Erythematosus Lupus Disease Activity Index (SELENA-SLEDAI) (26): Es una escala modificada de la escala SLEDAI, y que está relacionada a la actividad de la enfermedad. Tiene un rango de valores entre 0 a 105, con 0 una inactividad completa de la enfermedad.
- Physician Global Assessment (PGA) (27): Es una escala visual de medición de la actividad de la enfermedad, que representa el juicio del médico sobre esta condición. Tiene valores de 0 a 3, con 0 representando la inactividad total de la enfermedad.
- British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) (28): Es un indicador de la actividad de la enfermedad evaluándola en 8 sistemas de órganos por separado. En cada sistema, se evalúa con 4 niveles en cada sistema (A: Action, sugiere enfermedad activa, progresiva o recurrente, B: Beware denota una potencial actividad de la enfermedad, C: Contentment, se refiere a la enfermedad estable en el sistema, y D que denota que el sistema no está afectado).
- Systemic Erythematosus Lupus Responder Index (SRI) (29): Es un criterio que define la respuesta de un paciente al tratamiento. Se define a un paciente que responde como una reducción de al menos 4 puntos en la escala SELENA-SLEDAI, sin nuevos BILAG A en el dominio de órganos, no más de 1 BILAG B en el dominio de órganos, y sin empeoramiento en la escala PGA.
- Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) (30): Es un sistema de medición para medir la calidad de vida en condiciones crónicas. En el caso de esta patología, se utiliza la versión FACIT-G en la subescala de fatiga, que es un cuestionario de 13 ítems.

Además, se utilizan pruebas específicas de laboratorio para medir la eficacia de este tratamiento, las cuales muestran un avance de la enfermedad o la respuesta del tratamiento (Anticuerpo anti-dsDNA, y niveles de C3).

A continuación, se presenta en la tabla 2 el resumen de la evidencia sobre la efectividad de belimumab en pacientes adultos con LES, evaluando la certeza en la evidencia de acuerdo a la metodología GRADE.

Además, no se encontró evidencia de la efectividad del belimumab, medido como la escala FACIT de fatiga, en comparación a placebo.

Figura 1. Matriz de Evidencia de Epistemonikos

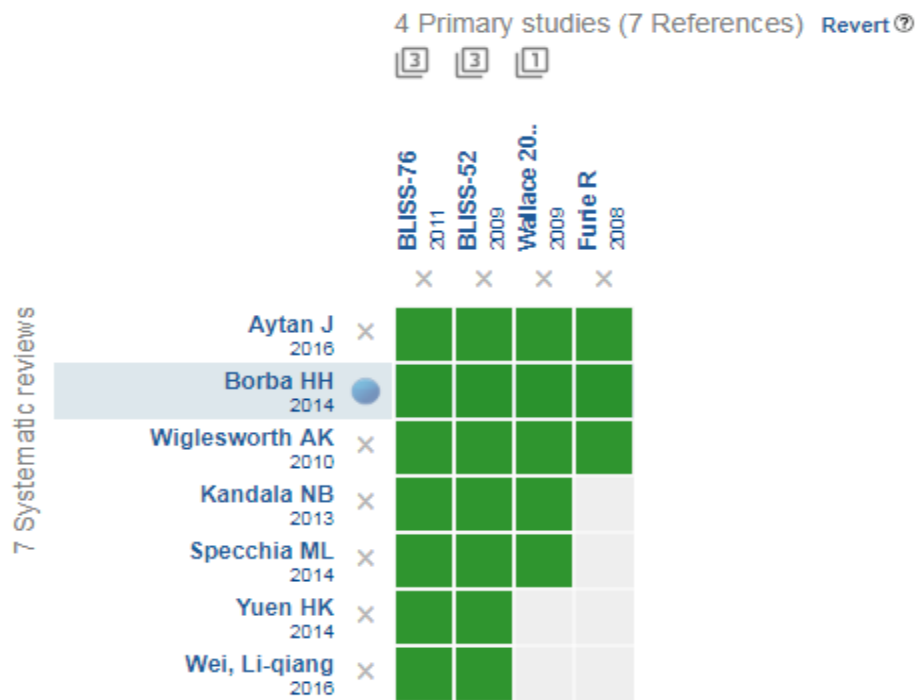




Tabla 2. Resumen de evidencia para belimumab en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

Resultado	Efecto relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Sin Belimumab	Con Belimumab	Diferencia		
Tasa de Respuesta (Índice SRI) a las 52 semanas	RR 1.31 (1.15 a 1.49) Nº de participantes: 1125 (2 ECAs)	38.6%	50.6%	12.0% más (5,8 más a 18,9 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>b</sup>	Los pacientes que reciben belimumab probablemente tienen una mayor tasa de respuesta (según índice SRI) que los pacientes tratados con placebo a las 52 semanas.
Reducción en al menos 4 puntos en SELENA-SLEDAI a las 52 semanas	RR 1.29 (1.13 a 1.46) Nº de participantes: 1125 (2 ECAs)	40.7%	52.6%	11.8% más (5,3 más a 18,7 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>b</sup>	El número de pacientes que reduce en al menos 4 puntos el valor de la escala SELENA-SLEDAI a las 52 semanas es probablemente menor cuando éstos reciben belimumab, en comparación a placebo.
Reducción dosis corticoides (más de un 50%) a las 52 semanas	RR 1.64 (1.14 a 2.36) Nº de participantes: 224 (1 ECA)	27.4%	45.0%	17.6% más (3,8 más a 37,3 más)	⊕⊕○○ BAJA <sup>b,c</sup>	El número de pacientes que reducen su dosis de corticoides en más de un 50% a las 40-52 semanas sería mayor al ser tratados con belimumab, en comparación a placebo.
Anticuerpo anti-dsDNA positivo a negativo a las 52 semanas	RR 3.97 (1.42 a 11.04) Nº de participantes : 1113 (3 ECAs)	4.2%	16.7%	12.5% más (1,8 más a 42,2 más)	⊕⊕○○ BAJA <sup>b,d</sup>	El uso de belimumab implicaría un aumento del número de pacientes que pasan de positivo a negativo en el test de anticuerpo anti-dsDNA a las 52 semanas.
Normalización de niveles C3 a las 52 semanas	RR 2.24 (1.55 a 3.23) Nº de participantes: 378 (2 ECAs)	17.0%	38.2%	21.1% más (9,4 más a 38 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>b</sup>	Los niveles de C3 a las 52 semanas probablemente son normalizados en una mayor proporción en pacientes que reciben belimumab, en comparación a los que reciben placebo.
Cambio porcentual en escala PGA desde el inicio hasta las 24 semanas	NA Nº de participantes: 577 (1 ECA)	Reducción de 14%	Reducción de 33%	MD 15 puntos porcentuales menor (15.41 menor a 14.59 menor)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	La evaluación global del paciente por la actividad de la enfermedad (medido con la escala PGA) se reduce en una mayor proporción a las 24 semanas, en los pacientes que reciben belimumab, en comparación a los que reciben placebo. Esta diferencia probablemente se mantiene a las 52 semanas.
Cambio porcentual en escala PGA desde el inicio hasta las 52 semanas	NA Nº de participantes: 224 (1 ECA)	Reducción de 22%	Reducción de 37%	MD 19.2 puntos porcentuales menor (20.51 menor a 17.89 menor)	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>c</sup>	

*El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto*

**relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).**

**El riesgo sin belimumab** está basado en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos.

**CI:** Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo; **MD:** Diferencia media **ECA:** Ensayo Controlado Aleatorizado; **NA:** No aplica;

- a. Los 3 estudios no especifican si tuvieron un adecuado encubrimiento de la aleatorización en grupos (*allocationconcealment*), no obstante se auto-reportan como "estudios doble ciego"
- b. Intervalo de confianza ancho (*imprecisión*)
- c. Tamaño de muestra pequeño (*imprecisión*)
- d. Heterogeneidad presente en el meta-análisis (*inconsistencia*)

### Consideraciones adicionales

Los desenlaces que fueron incluidos en este resumen son aquellos considerados como críticos en la toma de decisión por los autores de esta síntesis, con el apoyo de expertos en el área. No obstante, se puede contrastar los desenlaces presentados en la tabla 2, con los reportados por las revisiones, y que son descritos en la tabla 1.

En el desenlace sobre el cambio porcentual en la escala PGA, no fue posible extraer los datos sobre el valor final de esta escala, de manera que el efecto absoluto presentado en la diferencia media supone una diferencia en los cambios antes-después entre ambos grupos.

Por último, todos los estudios contemplados en esta síntesis son ECAs. No se encontraron estudios observacionales que fueran reportados en revisiones sistemáticas que abordaran la eficacia de belimumab en pacientes con LES.

## 10. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se analizó económicamente belimumab para el tratamiento de adultos con LES, que su enfermedad progresa después del tratamiento de primera línea.

### **Resultados y descripción de la evidencia encontrada**

Se encontraron 5 estudios de costo-efectividad de belimumab (junto a tratamiento estándar) en comparación con tratamiento estándar en pacientes con LES. Estos fueron desarrollados en Polonia, Portugal, Italia, Grecia y España, todos financiados por la empresa proveedora del medicamento (31–35).

Se utilizaron modelos de micro simulación de costo-efectividad, tomando en cuenta costos directos y el tiempo de vida del paciente, desde la perspectiva del pagador del sistema de salud, y de la sociedad. Para la estimación de Años de Vida Ajustados por Calidad (QALYs por sus siglas en inglés) se utilizaron las siguientes herramientas y evidencia: los ECAs BLISS-52 y BLISS-76 para obtener evidencia de eficacia en el corto plazo, y la escala SELENA-SLEDAI junto con tasas de mortalidad para extenderlo al largo plazo, además de la herramienta EQ-5D.

Los estudios desarrollados por el proveedor fueron realizados en contextos de países diversos. En general, éstos arrojan resultados a favor de la costo-efectividad de belimumab. Sin embargo, se considera que puede existir un sesgo en la publicación.

Tabla 3. Resumen de las evaluaciones económicas encontradas

Autor. (año)	País, moneda, año.	Población	Comparación	Perspectiva	Horizonte temporal	Costo del tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones del estudio
Walczak J. et al 2013(31)	Polonia, Zloty NR	Adultos con LES activo e ineffectivamente tratados con SOC	Belimumab+ SOC vs SOC	Pagador del sistema de salud	Toda la vida	Costos médicos directos: costo del medicamento, administración, diagnóstico, monitoreo y costos relacionados a la actividad de la enfermedad	35.400 £/QALY para el 1er año y 32.800 para el 2do año. Cuando se cambia la posología del infliximab c/8 semanas en vez de 6 semanas: 17.300 £/QALY. A 30 años, 9.600 £/QALY.	El ICUR es de 113.986 PLN/QALY (TP1) y 108.744 PLN/QALY (TP2) TP1: pacientes con anti-dsDNA positivo, bajo nivel de complemento y puntaje en escala SELENA-SLEDAI de $\geq 10$ . TP2: pacientes con anti-dsDNA positivo, bajo nivel de complemento, puntaje en escala SELENA-SLEDAI de $\geq 6$ y la necesidad de uso de corticoides	GlaxoSmithKline	NR	El estudio concluye que, no habiendo actualmente otro tratamiento efectivo en Polonia, el reembolso por Belimumab brindaría acceso a un tratamiento seguro y eficaz, mejorando la calidad de vida a los pacientes.
Gouveia M. et al 2013 (32)	Portugal, euros, NR	Pacientes con LES	Belimumab+ SOC vs SOC	Sociedad	Toda la vida	Costos directos e indirectos.	25.917 euros /QALY	El análisis de sensibilidad probabilístico arroja que la probabilidad de que el tratamiento sea costo-efectivo es de 59% para un umbral de € 30.000/QALY, siendo el RCEI (mediana) de € 27.932/QALY (IC 95%: € 14.215/QALY - € 52.279/QALY)	GlaxoSmithKline	18.000 euros por QALY	El estudio concluye que añadir Belimumab a SOC es costo-efectivo.
Pierotti et al 2015 (33)	Italia, euros, 2011	Pacientes con LES	Belimumab + SOC vs SOC	Pagador del sistema de salud	Toda la vida	Costos directos e indirectos. En particular, los costos directos se relacionan a análisis diagnósticos, visitas a especialistas, y costos asociados a daño de órganos.	32.859 euros	Siendo el umbral de costo-efectividad de 30.000 euros, belimumab es 29.1% más probable de ser costo efectivo comparado con SOC. Si el umbral es de 40.000 euros, belimumab es 84.3% más probable de ser costo efectivo.	GlaxoSmithKline	NR	El estudio concluye que belimumab en el contexto italiano podría ser recomendado como costo-efectivo

INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Athanasakis et al 2016 (34)	Grecia, euros NR	Pacientes con LES con enfermedad activa a pesar de tratamiento de primera línea	Belimumab+ SOC vs SOC	Pagador del sistema de salud	Toda la vida	Los costos directos consisten en los costos asociados a la actividad asociada al tratamiento de corto plazo, costos asociados a daño de órganos, tratamiento de SOC y costos de administración de belimumab.	27.254 euros / QALY	NR	GlaxoSmithKline	NR	El estudio concluye que Belimumab puede ser considerado como un complemento para SOC en Grecia.
Vallejo-Aparicio L.A et al 2014 (35)	España, euros 2014	Pacientes con LES con enfermedad activa a pesar del tratamiento de primera línea	Belimumab+ SOC vs SOC	Pagador del sistema de salud	Toda la vida	Costos directos: del medicamento, administración y monitoreo del mismo, y costos asociados al daño de órganos.	ICUR: 23.158 euros / QALY	Análisis de sensibilidad probabilístico: considerando un umbral de costo efectividad de 30.000 euros, belimumab es costo efectivo en un 68%	GlaxoSmithKline	£25 000	EL estudio concluye que los resultados arrojan que la costo-efectividad del tratamiento cae dentro del umbral de costo-efectividad considerando la prevalencia y severidad de la enfermedad.

LES: Lupus Eritematoso Sistémico; SOC: Tratamiento estándar o Standard of Care por sus siglas en inglés; ECA: Estudio Clínico Aleatorizado; ICUR: Razón de Costo Utilidad Incremental o Incremental CostUtility Ratio por sus siglas en inglés; NR: No reportado; QALY: Años de Vida Ajustados por Calidad; RCEI: Razón de Costo Efectividad Incremental

### **Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria**

Canadá, CADTH: La agencia canadiense considera que existe demasiada incertidumbre con respecto a los beneficios clínicos de belimumab que no permiten concluir con suficiente certeza sobre la costo-efectividad del mismo. Por esto, y dado que la estimación de la Razón de Costo Efectividad Incremental (RCEI) arroja un costo relativamente alto por QALY en comparación con el tratamiento estándar, no se recomienda su inclusión al listado (36).

Inglaterra: NICE considera que no existe tampoco suficiente evidencia para inferir con suficiente certeza sobre la costo-efectividad del tratamiento. A pesar de esto, recomienda el uso de belimumab(37).

### **Acuerdos de riesgo compartido**

En Inglaterra se recomienda belimumab, siempre y cuando el proveedor entregue un descuento acordado en el esquema de acceso del paciente, y se lleven a cabo ciertas condiciones de recolección de datos, monitoreo, elegibilidad y consentimiento del paciente, tratamiento en curso, costos incurridos por el NHS, y condiciones de evaluación por parte de NICE.

La oferta enviada por el proveedor al Ministerio de Salud no incluyó acuerdos de riesgo compartido. Considerando que Inglaterra señala la necesidad de realizar acuerdos con el laboratorio para financiar esta tecnología, se podría explorar también la posibilidad de realizar un acuerdo de riesgo compartido para el financiamiento de belimumab en pacientes con LES.

### **Precio Máximo Industrial**

Se obtiene que el precio de referencia internacional consultando a los países con información disponible. De acuerdo a esto, se calculó como el promedio de los precios entre Brasil y Colombia obteniendo un valor de \$77.466 (120 mg).

En el mercado local, en los últimos 3 años la licitación con un menor precio (2017) que se encontró fue de \$58.139 (precio obtenido por una compra del Hospital Militar al proveedor del tratamiento en orden de compra número 3378-662-SE17) por vial de 5mL de Benlysta®120 mg.

El precio entregado por el proveedor en una cotización al Ministerio de Salud de \$58.139 por vial de 5 mL de Benlysta® 120 mg.

En consideración a lo anteriormente expuesto, el Precio Máximo Industrial (PMI) de belimumab 120 mg sería \$58.139.

### **Impacto Presupuestario**

Para estimar la cantidad de pacientes que se tratará cada año se utilizó una tasa de prevalencia de 40 cada 100.000 personas y de incidencia de 1 cada 100.000. A estas se asume que un 10% de los

pacientes se tratarán con medicamentos biológicos, luego de que su enfermedad persista luego del tratamiento convencional.

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento de 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile. Este impacto se realizó utilizando el precio entregado por el proveedor en una cotización al Ministerio de Salud de \$58.139 por vial de 5 mL de Benlysta®120 mg.

La estimación para el impacto presupuestario arrojó los resultados que muestra la tabla 4.

Tabla 4. Impacto presupuestario y población elegible para belimumab en Lupus Eritematoso Sistémico (MM\$)

	2018	2019	2020	2021	2022
Población elegible	742	761	779	798	816
Impacto presupuestario de belimumab	4.166	4.398	4.641	4.894	5.152

## **11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES**

**Garantía:** Tratamiento biológico en pacientes con LES refractarios a terapia convencional

**Población Bajo Control:** Existe una población acumulada de 8348 pacientes con LES según SIGGES

**Especialidades requeridas:** Reumatología, nefrólogo.

**Equipo Profesional de Apoyo:** Enfermería, anatomopatólogo

**Exámenes Asociados:** Biopsia renal

**Otros requerimientos:** Administración evaluación de terapia biológica con monitorización

**Oferta de Red:** Existe la oferta de la Red GES establecida en el Libro de Red 2017 para los casos de LES.

### **Conclusión: Recomendación con Observaciones**

Existe la oferta de la Red GES establecida en el Libro de Red 2017 para los casos de LES.

La limitación es la oferta insuficiente de horas de especialista para el seguimiento requerido de los casos de mayor complejidad.

Puede existir brecha en el recurso cama con monitorización.





## 12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

### Repercusiones éticas

Respecto de la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia de las intervenciones contenidas en este informe, los estudios relacionados con Belimumab fueron financiados por GlaxoSmithKline (19,20,23–25), el NIH de EEUU (22), y el Human GenomeSciences (21).

Respecto a la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en la evaluación económica de Belimumab contenidas en este informe, todos los estudios incluidos (31-35) fueron financiados por GlaxoSmithKline.

### Repercusiones sociales

Se debe considerar que el Lupus Eritematoso Sistémico es más común entre los 30 y 50 años, lo que afecta directamente en la etapa laboral productiva del ciclo vital. La enfermedad en el mediano y largo plazo produce disminución de la funcionalidad de las personas que lo padecen. El tratamiento evaluado en este informe, belimumab, presentan mejoras en escalas de dolor y funcionalidad, lo que permitiría potencialmente la reintegración laboral y mejora en la calidad de vida de los pacientes. De igual forma disminuyen el uso de corticoesteroides, disminuyendo con eso también los efectos adversos asociados al uso crónico de estos fármacos.

### Repercusiones jurídicas

#### Belimumab

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), el medicamento no ha sido objeto de recursos o de acuerdos extracontractuales.

Respecto a la oferta económica, de acuerdo a lo señalado en el acápite 10 “Análisis Económico” de esta evaluación, la oferta del producto **NO** se ajusta a los términos señalados en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850, norma que al efecto establece que “La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley N° 19.886 y el Título VIII de la ley”, ya que la oferta recibida con fecha 24 de octubre tenía una duración de 30 días, por lo cual se encuentra vencida al día de hoy.

Por otra parte, cabe destacar que el precio máximo industrial fijado en esta evaluación para el medicamento de la especie, se ajusta a derecho, en tanto éste es igual a la oferta recibida por el proveedor. Al respecto, es dable recordar que el inciso final del artículo 19 del citado Reglamento, dispone que “este precio máximo industrial no podrá ser superior al promedio de las ofertas recibidas en conformidad al artículo 17.”

Cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

Asimismo, considerando que existe solo un medicamento registrado en el Instituto de Salud Pública, no se visualizan, por ahora, consideraciones especiales en la licitación que deba efectuar la CENABAST para la adquisición del producto. Además, se sugiere la incorporación de mecanismos de riesgo compartido en el proceso de adquisición

Por último y sin perjuicio de lo antes señalado respecto de la oferta, es dable agregar que, conforme al análisis efectuado al presente informe, éste se ajusta a derecho.

### **13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN**

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

## **14. CONCLUSIÓN**

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera favorable, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio.



## REFERENCIAS

1. Boumpas DT, Austin HA, Fessler BJ, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts: part 1: renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med.* 1995;122(12):940–50.
2. Boumpas DT, Fessler BJ, Austin III HA, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic Lupus Erythematosus: Emerging Concepts: Part 2: Dermatologic and Joint Disease, the Antiphospholipid Antibody Syndrome, Pregnancy and Hormonal Therapy, Morbidity and Mortality, and Pathogenesis. *Ann Intern Med.* 1995;123(1):42–53.
3. Carter EE, Barr SG, Clarke AE. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(10):605–20.
4. Lopez P, Mozo L, Gutierrez C, Suarez A. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age influence on immunological features. *Lupus.* 2003;12(11):860–5.
5. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann RheumDis.* 2001;60(11):1040–5.
6. Ministerio de Salud. Lupus Eritematoso Sistémico. GuíaClínica AUGÉ. 2013 [cited 2017 Oct 4]. Available from: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Lupus.pdf>
7. Lehmann P, Homey B. Clinic and pathophysiology of photosensitivity in lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2009 May;8(6):456–61.
8. Ghaussy NO, Sibbitt W, Bankhurst AD, Qualls CR. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003 Jun;30(6):1215–21.
9. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):20–8.
10. Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Kim S, Craig JC, Tong A. Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015 Oct;67(10):1440–52.
11. Aytan J, Bukhari MAS. Use of biologics in SLE: a review of the evidence from a clinical perspective. *Rheumatology.* 2016 May;55(5):775–9.
12. Wei L-Q, Liang Y, Zhao Y, Liang H-T, Qin D-C, She M-C. Efficacy and Safety of BelimumabPlus Standard Therapy in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-analysis. *ClinTher.* 2016 May;38(5):1134–40.
13. Specchia ML, de Waure C, Gualano MR, Doria A, Turchetti G, Pippo L, et al. Health technology assessment of belimumab: a new monoclonal antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Biomed Res Int.* 2014;2014:704207.

14. Borba HHL, Wiens A, de Souza TT, Correr CJ, Pontarolo R. Efficacy and Safety of Biologic Therapies for Systemic Lupus Erythematosus Treatment: Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs*. 2014 Apr 5;28(2):211–28.
15. Yuen H, Cunningham M. Optimal management of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *TherClin Risk Manag*. 2014 Oct;10:775.
16. Kandala N-B, Connock M, Grove A, Sutcliffe P, Mohiuddin S, Hartley L, et al. Belimumab: a technological advance for systemic lupus erythematosus patients? Report of a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2013 Jul;3(7):e002852.
17. Wiglesworth AK, Ennis KM, Kockler DR. Belimumab: A BLYS-Specific Inhibitor for Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Pharmacother*. 2010 Dec;44(12):1955–61.
18. European Medicines Agency (EMA). Benlysta® (belimumab). 2016 [cited 2017 Aug 24]. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002015/human\\_med\\_001466.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002015/human_med_001466.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
19. Navarra S, Guzman R, Gallacher A, Levy RA, Li EK, Thomas M, et al. Belimumab, a BLYS-specific inhibitor, reduced disease activity, flares and prednisone use in patients with active SLE: efficacy and safety results from the phase 3 BLISS-52 study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(12):3859.
20. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, 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 Rheumatol*. 2011;63(12):3918–30.
21. Furie R, Stohl W, Ginzler EM, Becker M, Mishra N, Chatham W, et al. Biologic activity and safety of belimumab, a neutralizing anti-B-lymphocyte stimulator (BLYS) monoclonal antibody: a phase I trial in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):R109.
22. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2009;61(9):1168–78.
23. Van Vollenhoven R, Zamani O, Wallace D, Tegzova D, Merrill J, Chatham W, et al. Belimumab, a BLYS-specific inhibitor, reduces disease activity and severe flares in seropositive SLE patients: BLISS-76 study. In: *CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY. CLINICAL & EXPER RHEUMATOLOGY VIA SANTA MARIA 31, 56126 PISA, ITALY; 2011*. p. 215.
24. Navarra S V, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Feb;377(9767):721–31.
25. Strand V, Levy RA, Cervera R, Petri MA, Birch H, Freimuth WW, et al. Improvements in health-related quality of life with belimumab, a B-lymphocyte stimulator-specific inhibitor,

- in patients with autoantibody-positive systemic lupus erythematosus from the randomised controlled BLISS trials. *Ann Rheum Dis*. 2014 May;73(5):838–44.
26. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined Oral Contraceptives in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2005 Dec 15;353(24):2550–8.
  27. Liang MH, Socher SA, Roberts WN, Esdaile JM. Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. *Arthritis Rheum*. 1988 Jul;31(7):817–25.
  28. Symmons DP, Coppock JS, Bacon PA, Bresnihan B, Isenberg DA, Maddison P, et al. Development and assessment of a computerized index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Members of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). *Q J Med*. 1988 Nov;69(259):927–37.
  29. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, Stohl W, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum*. 2009 Sep 15;61(9):1143–51.
  30. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes*. 2003 Dec 16;1:79.
  31. Walczak J, Kopel J, Sołtys E, Dziurda D. Cost-Utility Analysis (CUA) of Belimumab (BEL) in the Treatment of Adult Patients with Active, Autoantibody-Positive Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Value Heal*. 2013;16(7):A385.
  32. Gouveia M, Borges M, Augusto M, Costa J, Treur M, Lopes S. Cost-effectiveness and cost-utility analysis of belimumab for the treatment of patients with systemic lupus erythematosus in Portugal. *Value Heal*. 2013;16(7):A384.
  33. Pierotti F, Palla I, Treur M, Pippo L, Turchetti G. Assessment of the Economic Impact of Belimumab for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus in the Italian Setting: A Cost-Effectiveness Analysis. Bayry J, editor. *PLoSOne*. 2015 Oct 21;10(10):e0140843.
  34. Athanasakis K, Karampli E, Ollandezos M, Igoumenidis M, Karabela P, Psomali D, et al. Belimumab for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus (Sle) In Greece: A Cost-Effectiveness and Cost-Utility Analysis. *Value Heal*. 2014;17(7):A532–3.
  35. Vallejo-Aparicio LA, Díaz-Cerezo S, Parrondo J, García-Aparicio AM. Cost-Effectiveness Analysis of Belimumab In the Treatment of Adult Systemic Lupus Erythematosus (Sle) Patients With Positive Biomarkers In Spain. *Value Heal*. 2014;17(7):A530.
  36. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CDEC FINAL RECOMMENDATION BELIMUMAB (Benlysta® – GlaxoSmithKline Inc.) Indication: Systemic Lupus Erythematosus. Common Drug Review. 2012. Available from: [https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Benlysta®\\_April-27-12\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Benlysta®_April-27-12_e.pdf)
  37. National Institute of Clinical Excellence (NICE). Belimumab for treating active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus. 2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta397>

## ANEXOS

### Seguridad de Belimumab

#### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Benlysta® en pacientes con LES se ha evaluado en 3 estudios controlados con placebo. Los resultados descritos a continuación reflejan la exposición a Benlysta® 10 mg/kg en 674 pacientes con LES, incluyendo 472 pacientes expuestos al menos durante 52 semanas. En algunos pacientes, los resultados de seguridad incluyen datos más allá de la Semana 52. También están incluidos los datos procedentes de notificaciones post-comercialización.

Los pacientes recibieron Benlysta® 10 mg/kg por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora en los Días 0, 14, 28, y posteriormente cada 28 días durante 52 semanas.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos para el LES de forma concomitante: corticosteroides, medicamentos inmunomoduladores, antimaláricos, antiinflamatorios no esteroideos.

En el 93% de los pacientes tratados con Benlysta® y en el 92% de los pacientes tratados con placebo se notificaron reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente ( $\geq 10\%$  de los pacientes con LES tratados con Benlysta® junto con el tratamiento estándar y en una tasa  $\geq 1\%$  mayor que placebo) fueron náusea, diarrea, y pirexia. La proporción de pacientes que suspendió el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 7% para ambos grupos de pacientes tratados con Benlysta® y pacientes que recibieron placebo.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

- Muy frecuentes > 1/10
- Frecuentes > 1/100 a <1/10
- Poco frecuentes >1/1.000 a <1/100
- Raras >1/10.000 a <1/1.000

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción(es) adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones bacterianas, como bronquitis, cistitis
	Frecuentes	Gastroenteritis vírica, faringitis, nasofaringitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad*
	Poco frecuentes	Reacción anafiláctica, angioedema
	Raras	Reacciones de hipersensibilidad tardía no aguda
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Migraña
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, náusea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Urticaria, erupción cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor en las extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacciones relacionadas con la perfusión*, pirexia

\*Las reacciones de hipersensibilidad' abarcan un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, y pueden manifestarse como una serie de síntomas que incluyen hipotensión, angioedema, urticaria u otras erupciones, prurito y disnea. Las 'reacciones relacionadas con la perfusión' abarcan un grupo de términos y pueden manifestarse como una serie de síntomas que incluyen bradicardia, mialgia, dolor de cabeza, erupción cutánea, urticaria, pirexia, hipotensión, hipertensión, mareos, y artralgia. Debido al solapamiento de signos y síntomas, no es posible distinguir en todos los casos entre las reacciones de hipersensibilidad y las reacciones relacionadas con la perfusión.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad: La incidencia de reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad que se produjeron durante o el mismo día de una perfusión fue 17% en el grupo que recibió Benlysta® y 15% en el grupo que recibió placebo, de los que el 1% y 0,3%, respectivamente, requirieron interrupción permanente del tratamiento.

Estas reacciones fueron observadas generalmente el día de la perfusión, pero las reacciones de hipersensibilidad aguda pueden producirse el día después de la administración. Los pacientes con antecedentes de alergias a múltiples medicamentos o con reacciones de hipersensibilidad significativa pueden tener un mayor riesgo.

#### Infecciones

La incidencia global de las infecciones fue 70% en el grupo que recibió Benlysta® y 67% en el grupo que recibió placebo. Las infecciones que se produjeron en al menos el 3% de los pacientes con Benlysta® y que fueron por lo menos un 1% más frecuentes que en los pacientes que recibieron placebo fueron nasofaringitis, bronquitis, faringitis, cistitis, y gastroenteritis vírica. Las infecciones graves se produjeron en el 5% de los pacientes que recibieron Benlysta® o placebo. Las infecciones que condujeron a una interrupción del tratamiento se produjeron en el 0,6% de los pacientes que recibieron Benlysta® y en el 1% de los pacientes que recibieron placebo. Se han notificado infecciones oportunistas en pacientes tratados con Benlysta®. Algunas infecciones fueron graves o mortales.

#### Leucopenia

La incidencia de leucopenia notificada como un acontecimiento adverso fue del 4% en el grupo que recibió Benlysta® y del 2% en el grupo que recibió placebo.

#### Trastornos psiquiátricos

Se produjo insomnio en el 7% del grupo que recibió Benlysta® y 5% en el grupo placebo. Se notificaron casos de depresión en 5% y 4% de los grupos que recibieron Benlysta® y placebo, respectivamente.

#### Trastornos gastrointestinales

Los pacientes obesos [Índice de Masa Corporal (IMC) >30 kg/m<sup>2</sup>] tratados con Benlysta® presentaron tasas más altas de náusea, vómitos y diarrea frente a placebo, y en comparación con los pacientes con peso normal (IMC ≥18,5 a ≤30 kg/m<sup>2</sup>). Ninguno de estos acontecimientos gastrointestinales en los pacientes obesos fue grave.