



PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

## INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



### DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 042-DETS-IETSI-2022 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE BELIMUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO MODERADO A SEVERO, REFRACTARIO A TRATAMIENTO CONVENCIONAL

(ACTUALIZACIÓN DEL DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018)



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN -  
IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Octubre, 2022



## EQUIPO REDACTOR

1. Alejandro Hector Huapaya Cabrera – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI - EsSalud.
4. Juan Rodrigo Vargas Fernández - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
5. Akram Abdul Hernández Vásquez - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



## CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

## CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de belimumab en el tratamiento de pacientes con lupus eritematoso sistémico moderado a severo, refractario a tratamiento convencional - Actualización. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 042-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.

## LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

|               |   |
|---------------|---|
| ACR           | Del inglés, <i>American College of Rheumatology</i>   |
| AGREE         | Del inglés, <i>Appraisal of Guidelines Research and Evaluation</i>  |
| AINE          | Antiinflamatorios no esteroideos  |
| BILAG         | Del inglés, <i>British Isles Lupus Assessment Group</i>   |
| CADTH         | Del inglés, <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>   |
| CONITEC       | Del portugués, <i>Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde</i>                          |
| C-SSRS        | Escala de valoración de la gravedad del suicidio de Columbia  |
| EA            | Evento adverso  |
| EAIE          | Evento adverso de interés especial  |
| ECA           | Ensayo clínico aleatorizado   |
| EMA           | Del inglés, <i>European Medicines Agency</i>  |
| EULAR         | Del inglés, <i>European League Against Rheumatism</i>   |
| ETS           | Evaluación de tecnología sanitaria  |
| GRADE         | Del inglés, <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>                                      |
| GPC           | Guía de práctica clínica  |
| ICER          | Del inglés, <i>Institute for Clinical and Economic Review</i>   |
| IETSI         | Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación   |
| LES           | Lupus Eritematoso Sistémico   |
| LILACS        | Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud   |
| MEX-SLEDAI    | Del inglés, <i>Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>  |
| MINSAL        | Ministerio de Salud de Chile  |
| mITT          | Del inglés, <i>Modified intention-to-treat</i>  |
| NICE          | Del inglés, <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>  |
| OR            | <i>Odd ratio</i>  |
| PGA           | Del inglés, <i>Physician's Global Assessment</i>  |
| RR            | Riesgo relativo   |
| RS            | Revisión sistemática  |
| SELENA-SLEDAI | Del inglés, <i>Safety of Estrogens in Lupus National Assessment - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i> |
| SIGN          | Del inglés, <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>  |
| SRI           | Del inglés, <i>Systemic Lupus Erythematosus Responder Index</i>   |



## CONTENIDO

|       |   |    |
|-------|---|----|
| I.    | RESUMEN EJECUTIVO .....                                 | 5  |
| II.   | INTRODUCCIÓN .....                                      | 8  |
| A.    | ANTECEDENTES .....                                      | 8  |
| III.  | METODOLOGÍA .....                                       | 9  |
| A.    | ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....                            | 9  |
| B.    | TÉRMINOS DE BÚSQUEDA .....                              | 9  |
| C.    | CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS ..... | 10 |
| IV.   | RESULTADOS .....  | 11 |
| A.    | SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....                          | 12 |
| B.    | DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA .....      | 15 |
| i.    | GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA .....                         | 15 |
| ii.   | EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS .....            | 21 |
| iii.  | ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS .....                    | 25 |
| V.    | DISCUSIÓN .....   | 36 |
| VI.   | CONCLUSIONES .....                                      | 40 |
| VII.  | RECOMENDACIONES .....                                   | 42 |
| VIII. | REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....                        | 43 |
| IX.   | MATERIAL SUPLEMENTARIO .....                            | 49 |



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- El presente dictamen de actualización se realizó luego de dos años de publicado el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018. Este periodo coincidió con una solicitud de reconsideración de la decisión del mencionado dictamen. Además, se encontró una alerta de seguridad emitida por la Agencia reguladora de alta vigilancia sanitaria del Reino Unido.
- Así, el objetivo del presente dictamen preliminar es realizar una actualización del Dictamen Preliminar N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018; el cual evaluó la eficacia y seguridad del uso de belimumab en el tratamiento de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) moderado a severo y refractario a tratamiento convencional.
- Luego de actualizar la búsqueda bibliográfica hasta septiembre de 2022, se identificaron los siguientes documentos: tres guías de práctica clínica (GPC) realizadas por EULAR, GuiaSalud y la Chinese Rheumatology Association; dos evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) realizadas por el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no Sistema Único de Saúde (CONITEC); un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III realizado por Zhang et al., y un ECA de fase IV realizado por Sheikh et al.
- Las GPC de GuiaSalud y EULAR recomiendan el uso de belimumab en pacientes con LES que no presentan respuesta adecuada al tratamiento estándar, también denominado convencional (antimaláricos, corticoides y/o inmunosupresores) sin especificar el grado de actividad de la enfermedad. Por su parte, la GPC realizada por la Chinese Rheumatology Association recomienda el uso de biológicos en pacientes con LES que son refractarios al tratamiento estándar. Cabe precisar que la recomendación es sobre biológicos en general, y no hay una jerarquía o preferencia de los biológicos que se deben utilizar. Finalmente, las tres GPC presentan limitaciones metodológicas que disminuyen la confianza en las recomendaciones brindadas.
- Las decisiones tomadas en las ETS del MINSAL de Chile y la CONITEC de Brasil son opuestas. Aun así, ambas coinciden en señalar que es posible que las diferencias observadas en el índice SRI y en la escala SELENA-SLEDAI en la semana 52, no se mantengan para la semana 76. Esta es una de las conclusiones señaladas por CONITEC para no favorecer la incorporación de belimumab en el ámbito del Sistema Único de Saúde. Dado que el LES es una enfermedad crónica, el riesgo de pérdida de eficacia en el tiempo disminuye su viabilidad como alternativa de tratamiento para los pacientes con LES refractario al tratamiento convencional.



- El ECA publicado por Zhang et al., es un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, que evaluó la eficacia y seguridad de belimumab 10 mg/kg como terapia complementaria al tratamiento estándar en pacientes con LES activo con autoanticuerpos positivo. El desenlace primario (Systemic Lupus Erythematosus Responder Index [SRI4]) fue de tipo compuesto incluyendo la reducción de la puntuación de Safety of Estrogens in Lupus National Assessment - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SELENA-SLEDAI), no empeoramiento en la Physician's Global Assessment (PGA) y cambios en el British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) hasta la semana 52.
- El ECA de fase III, realizado por Zhang et al., presenta limitaciones metodológicas (i.e. riesgo de sesgo de selección, riesgo de sesgo por pérdida al seguimiento, ausencia de ajuste por múltiples comparaciones, estimación de odds ratio [OR] en lugar de riesgo relativo [RR]), análisis en población por intención a tratar modificada [mITT]) que afectan su validez. Aunque los resultados sean estadísticamente significativos, no se ha probado que las diferencias observadas sean clínicamente relevantes. Por el contrario, los resultados de este ECA muestran que la eficacia de belimumab disminuye después de la semana 24; lo cual se condice con lo señalado en las ETS del MINSAL de Chile y la CONITEC de Brasil (pérdida de eficacia en la semana 76).
- En cuanto al perfil de seguridad del ECA publicado por Zhang et al., se reportó que los pacientes del grupo placebo tenían un mayor riesgo de tener eventos adversos (EA) serios, comparado con belimumab (RR = 1.48, IC 95 %: 1.03 a 2.13, p = 0.033). Dado que el grupo placebo recibió una sustancia inerte, se genera incertidumbre sobre la validez de los resultados reportados.
- El ECA de fase IV, publicado por Sheikh et al., evaluó la incidencia de eventos adversos y de mortalidad por todas las causas en pacientes con LES activo que recibían belimumab o placebo más tratamiento estándar durante 48 semanas. Los resultados de este ECA mostraron una mayor incidencia de reacciones posinfusión y/o de hipersensibilidad graves (diferencia de 0.30 % [IC 95 %: -0.01 a 0.61]), depresión severa (diferencia de 0.30 % [IC 95 %: 0.02 a 0.58]), ideación suicida (diferencia de 0.26 % [IC 95 %: -0.44 a 0.96]), y eventos de depresión, suicidio o autolesión definidos por el Plan de Análisis de Seguridad del Programa (PASP), y aquellos que fueron hallados por el patrocinador en el grupo belimumab, comparado con el grupo placebo (diferencia de 0.50 % [IC 95 %: 0.06 a 0.94]). Estos resultados confirman los problemas de seguridad que tiene el uso de belimumab en pacientes con LES moderado a severo, refractario a tratamiento convencional evaluados en los ECA de fase III.
- Con lo descrito previamente, se debe tomar en cuenta que el Dictamen Preliminar N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 realizó una valoración de la evidencia



publicada hasta noviembre de 2018, donde se concluye que belimumab es un medicamento que no ha probado ser más eficaz y seguro que placebo y que, en relación con la frecuencia de eventos adversos serios, genera preocupación con respecto a su perfil de seguridad. Por otro lado, los resultados del ECA de fase III de Zhang et al. presenta limitaciones que afectan su validez interna; lo cual impide concluir que belimumab ofrezca beneficios clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente. Por el contrario, los resultados sugieren que la eficacia de belimumab no se mantendría en el tiempo; llegando a obtener resultados similares a placebo para la semana 76. Además, se identificó una alerta de seguridad de una entidad del Reino Unido sobre una mayor proporción de eventos adversos de especial interés en el grupo belimumab, y que se ha confirmado en el ECA de fase IV realizado por Sheikh et al.

- Por lo expuesto, se mantiene la decisión tomada en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018, de no aprobar el uso de belimumab para el tratamiento de pacientes adultos con LES moderado a severo, refractario a tratamiento convencional.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente documento expone una actualización de la evidencia sobre la eficacia y seguridad de belimumab en pacientes con LES moderado a severo, refractario a tratamiento convencional luego de publicado el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018. Particularmente, esta actualización se realizó luego de dos años de publicado el Dictamen Preliminar N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018, el cual, coincidió con la solicitud formulada por el Dr. Manuel Ugarte Gil, médico especialista en Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, quién siguiendo la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, envió la Nota N.º 455-SR-DMEI-GC-GNHGAI-GRPA-ESSALUD-2020 al IETSI, en donde, solicitó una reconsideración de la decisión del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018, ya que, según lo indica el médico especialista, el tratamiento de LES cuenta con solo tres drogas con aprobación de etiqueta, siendo belimumab la única alternativa potencialmente disponible en pacientes con enfermedad moderada a severa refractaria a tratamiento convencional. Asimismo, se encontró una alerta de seguridad emitida por la agencia reguladora de alta vigilancia sanitaria del Reino Unido, donde reportó un desequilibrio en las tasas de eventos psiquiátricos en tres ensayos clínicos aleatorizados de fase III (ECA) (BLISS-52, BLISS-76 y el ECA realizado por Zhang et al.), donde los estudios BLISS-52 y BLISS-76 han sido evaluados en el dictamen preliminar anterior.

En tal sentido, se considera pertinente realizar una actualización del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018, que permita evaluar la nueva evidencia disponible acerca de la eficacia y seguridad del uso de belimumab en el tratamiento de pacientes con LES moderado a severo, refractario a tratamiento convencional, según la siguiente pregunta PICO:

**Tabla 1. Pregunta PICO del Dictamen Preliminar de Tecnología Sanitaria N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018**

|                     |   |
|---------------------|---|
| <b>Población</b>    | Pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico moderado a severo refractario a tratamiento convencional.  |
| <b>Intervención</b> | Belimumab EV + esquema de base (antimalárico + corticoide)  |
| <b>Comparador</b>   | Placebo + esquema de base (antimalárico + corticoide)   |
| <b>Desenlace</b>    | BILAG/SLEDAI/MEXSLEDAI<br>Sobrevida global<br>Mortalidad<br>Calidad de vida<br>Secuela orgánica<br>Eventos adversos |

EV: Endovenoso, BILAG: British Isles Lupus Assessment Group, SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, MEXSLEDAI: Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda bibliográfica para determinar si existe nueva evidencia científica luego de publicado el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 hasta septiembre de 2022. La búsqueda fue amplia y exhaustiva, y fue realizada en las bases de datos bibliográficas PubMed, The Cochrane Library, Web of Science Core Collection y LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud).

Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual dentro de la información generada en las páginas web de grupos o instituciones que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como: el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Scottish Medicines Consortium (SMC), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institute for Quality and Efficiency in HealthCare (IQWiG), el Institute for Clinical and Economic Review (ICER) y en la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y en las principales instituciones o sociedades especializadas en reumatología: el American College of Rheumatology (ACR), la European League Against Rheumatism (EULAR), la British Society for Rheumatology (BSR), y el Japan College of Rheumatology (JCR). Además, se llevó a cabo una búsqueda manual de guías de práctica clínica en Google utilizando los términos "systemic lupus erythematosus guidelines"; revisando las diez primeras páginas de resultados.

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Se elaboraron estrategias de búsqueda sensibles para obtener la evidencia científica que permita responder a la pregunta PICO. Las estrategias de búsqueda incluyeron términos relacionados con la intervención, población de interés y tipo de estudio. Se emplearon términos MeSH<sup>1</sup>, así como términos generales de lenguaje libre, junto con operadores booleanos para cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda.

Las estrategias de búsqueda según las bases bibliográficas, junto con los resultados obtenidos, se encuentran en las Tablas 1, 2, 3 y 4 de la sección Material suplementario.

<sup>1</sup> Término MeSH: Es el acrónimo de *Medical Subject Headings*, es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.



### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS



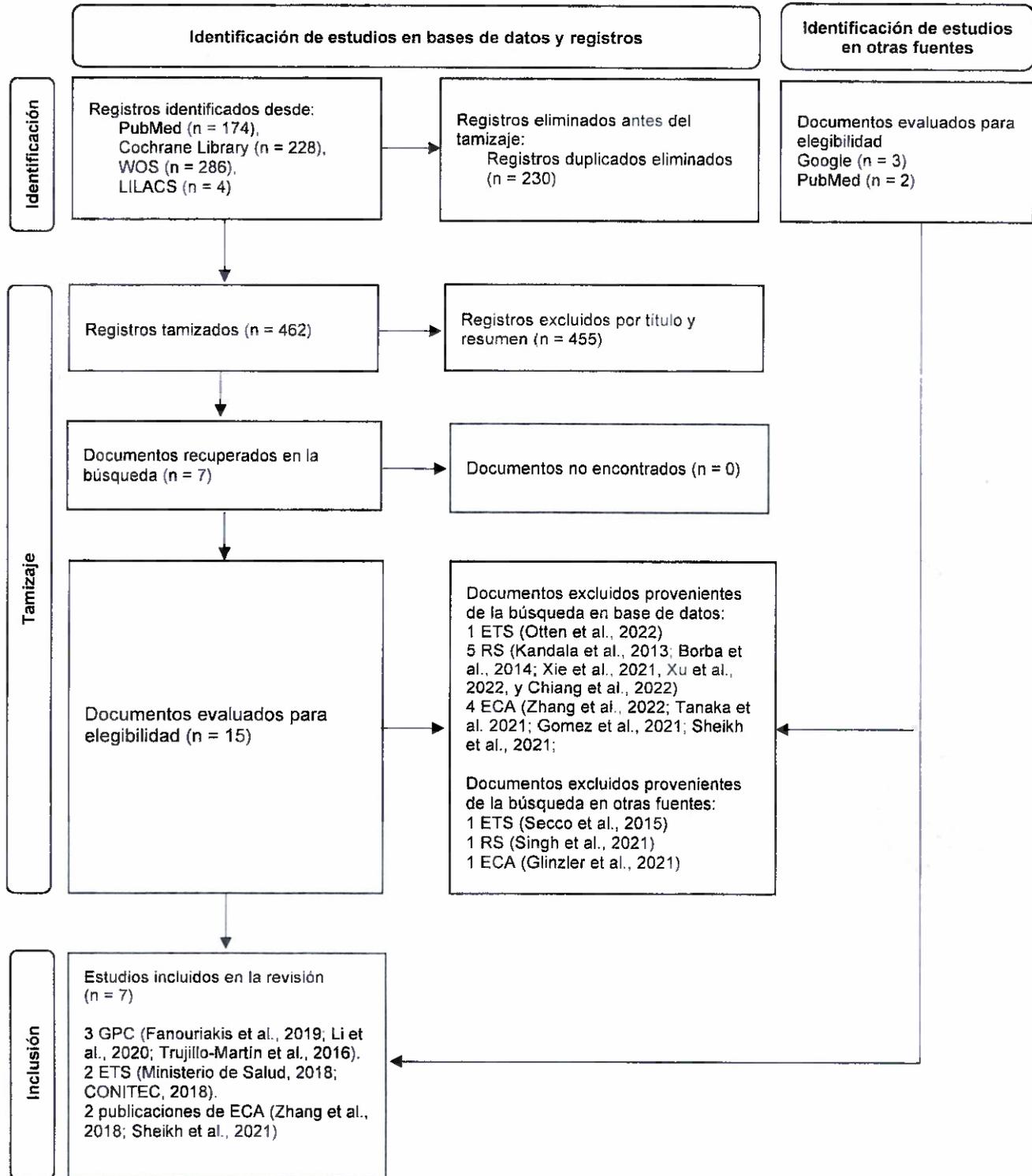
Se seleccionaron GPC, ETS, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos con o sin metaanálisis y ECA que respondieran a la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Para la selección de estudios, se priorizarán aquellos que fueron publicados luego del Dictamen Preliminar N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018. En relación a las GPC, se priorizaron aquellas que incluyeran un sistema de gradación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que se basaron sus recomendaciones, a través de la revisión sistemática de la literatura científica. Con respecto a las ETS, se seleccionaron aquellas que evaluaron y/o brinden recomendaciones sobre la tecnología evaluada en el presente dictamen.

La selección de los estudios se llevó a cabo en dos fases. En la primera fase, los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados a un programa de gestión de referencias para la eliminación de duplicados. Luego, se importaron al aplicativo web Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>), para la revisión de los títulos y resúmenes por dos evaluadores del Equipo Técnico del IETSI de manera independiente. En la segunda fase, un único evaluador revisó todos los documentos a texto completo incluidos al término de la primera fase. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen está descrita en el flujograma de selección en la sección de resultados (Figura 1).



## IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



WOS: Web of Science Core Collection; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnologías sanitarias; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado.

## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de belimumab en el tratamiento de pacientes con LES moderado a severo, refractario a tratamiento convencional. La presente sinopsis describe la evidencia disponible, luego de publicado el dictamen anterior, según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.



### Guías de práctica clínica (GPC)

#### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Fanouriakis et al., 2019. "2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus" (Fanouriakis et al. 2019).
- Trujillo-Martín et al., 2016. "Clinical practice guidelines for systemic lupus erythematosus: Recommendations for general clinical management" (Trujillo-Martín et al. 2016).
- Li et al., 2020. "2020 Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus" (Li et al. 2020).



### Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS)

#### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), 2018. "Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible: Lupus Eritematoso Sistémico" (MINSAL 2018).
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), 2018. "Belimumabe para lúpus eritematoso sistémico" (CONITEC 2017).



#### Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia:

La siguiente ETS fue excluida porque es un informe de respuesta rápida que no incluye a la población PICO de interés del presente dictamen, los cuales, son pacientes con refractariedad al tratamiento convencional.

- Secco et al., 2015. "Belimumab para el tratamiento del Lupus Eritematoso Sistémico" (Secco et al. 2015).

La siguiente publicación fue excluida porque es un artículo que solo realiza una revisión independiente de una ETS del NICE que no incluye a la población PICO de interés del presente dictamen.

- Otten et al., 2022. "Belimumab for Treating Active Autoantibody-Positive Systemic Lupus Erythematosus: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal" (Otten et al., 2022).



### Revisiones sistemáticas (RS)

#### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

No se identificaron RS que respondieran a la pregunta PICO.

#### Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia:

Las siguientes RS fueron excluidas porque consideran como parte de los estudios incluidos a los estudios BLISS-52 y BLISS-76 (Furie et al. 2011; Navarra et al. 2011), el ECA de fase II realizado por Wallace et al. (Wallace et al. 2009) y el ECA de fase III realizado por Stohl et al. (Stohl et al. 2017), los cuales ya fueron evaluados en el Dictamen Preliminar N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018. Asimismo, las RS de Xie et al. 2021, Xu et al. 2022, y Chiang et al. 2022 incluyen, además de los estudios previamente mencionados, al estudio de Zhang et al. (incluido en el presente dictamen) como parte de los estudios incluidos.



- Kandala et al., 2013. "Belimumab: a technological advance for systemic lupus erythematosus patients? Report of a systematic review and meta-analysis" (Kandala et al. 2013).
- Borba et al., 2014. "Efficacy and Safety of Biologic Therapies for Systemic Lupus Erythematosus Treatment: Systematic Review and Meta-Analysis" (Borba et al. 2014).
- Singh et al., 2021. "Belimumab for systemic lupus erythematosus" (Singh, Shah, and Mudano 2021).
- Xie et al., 2021. "Risk of psychiatric disorders and all-cause mortality with belimumab therapy in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of randomised controlled trials" (Xie et al., 2021).
- Xu et al., 2022. "Belimumab combined with standard therapy does not increase adverse effects compared with a control treatment: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials" (Xu et al., 2022).



- Chiang et al., 2022. "Efficacy and safety of belimumab therapy in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis" (Chiang et al., 2022).

### Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)

#### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Zhang et al., 2018. "A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea" (Zhang et al. 2018).
- Sheikh et al., 2021. "Mortality and adverse events of special interest with intravenous belimumab for adults with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (BASE): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 4 trial" (Sheikh et al. 2021).

#### Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia:

Los siguientes estudios fueron excluidos porque son estudios de extensión de etiqueta abierta sin grupo de control (Zhang et al., 2022; Tanaka et al. 2021; Gomez et al. 2021), o que fueron publicados como resumen de congreso (Sheikh et al., 2021), o realizado en pacientes autoidentificados como de raza negra (Ginzler et al., 2021).

- Zhang et al., 2022. "Phase 3, long-term, open-label extension period of safety and efficacy of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in China, for up to 6 years" (Zhang et al., 2022).
- Tanaka et al., 2021. "Long-term open-label continuation study of the safety and efficacy of belimumab for up to 7 years in patients with systemic lupus erythematosus from Japan and South Korea" (Tanaka et al. 2021).
- Gomez et al., 2021. "Adverse Health-Related Quality of Life Outcome Despite Adequate Clinical Response to Treatment in Systemic Lupus Erythematosus" (Gomez et al. 2021).
- Sheikh et al., 2021. "Safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: year 2 follow-up of a large phase 4, randomised, double-blind, placebo-controlled study" (Sheikh et al., 2021).
- Ginzler et al., 2021. "Phase III/IV, Randomized, Fifty-Two-Week Study of the Efficacy and Safety of Belimumab in Patients of Black African Ancestry with Systemic Lupus Erythematosus" (Ginzler et al., 2021).



## B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

**Fanouriakis et al., 2019. "2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus" (Fanouriakis et al. 2019)**

Esta GPC fue realizada por especialistas en reumatología, nefrología y dermatología. El objetivo de esta GPC fue actualizar las recomendaciones de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de LES, realizadas en 2007 y publicadas en 2008 (Bertsias et al. 2008); basándose en la nueva evidencia disponible. La guía se desarrolló siguiendo el procedimiento establecido por EULAR y del instrumento AGREE II.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura en MEDLINE a través de PubMed. Por tratarse de una actualización de la GPC del 2007 (Bertsias et al. 2008), la búsqueda estuvo limitada a estudios publicados entre enero de 2007 y diciembre de 2017. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual de las referencias de los artículos incluidos mediante la revisión sistemática. Todos los artículos seleccionados se clasificaron de acuerdo con el tipo de estudio, desenlace, número de pacientes incluidos y referencias. Para evaluar el nivel de la evidencia, los autores emplearon el sistema de clasificación Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence (LoE)<sup>2</sup>, y para la gradación de las recomendaciones emplearon el sistema GRADE. Todas las recomendaciones y sugerencias finales se debatieron en varias rondas de discusiones, donde el comité llegó a un consenso de 33 recomendaciones finales.

#### Recomendaciones

Con respecto al uso de biológicos, la guía de EULAR menciona lo siguiente: En pacientes con LES con respuesta inadecuada al tratamiento estándar (combinaciones de hidroxicloroquina y glucocorticoides con o sin agentes inmunosupresores), definida como actividad residual de la enfermedad que no permite la disminución de glucocorticoides y/o produce recaídas frecuentes, debe considerarse el tratamiento adicional con belimumab (nivel de evidencia 1a, recomendación A).

La recomendación brindada en esta GPC es dada con base en: dos ECA de fase III (Navarra et al. 2011; Furie et al. 2011), y dos publicaciones con análisis agregados de los datos de los dos ECA de fase III mencionados anteriormente. Los dos ECA de fase III (Furie et al. 2011; Navarra et al. 2011) ya fueron analizados en el Dictamen Preliminar N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018. En este dictamen se menciona que ambos

<sup>2</sup> Nivel de evidencia de *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* 2011

1a Revisiones sistemáticas de ECA; 1b ECA individual de alta calidad; 2a Revisiones sistemáticas de cohortes; 2b Cohorte o ECA de baja calidad; 2c Estudios de desenlaces; 3a Revisiones sistemáticas de estudios caso-control; 3b Estudio de casos y controles; 4 Serie de casos; 5 Opinión de expertos

ECA presentan limitaciones metodológicas (e.g. falta de corrección por comparaciones múltiples, relevancia clínica incierta del SRI) que afectan la validez de los resultados. Por lo tanto, estas limitaciones metodológicas deben ser tomadas en cuenta al momento de evaluar el nivel de la evidencia y el grado de recomendación. Por otro lado, dado que los dos análisis agregados fueron realizados con los datos de ambos ECA de fase III, sus resultados estarán afectados por las mismas limitaciones.



A pesar de que la recomendación es para pacientes con LES, sin especificar el grado de severidad, la guía incluye una figura con los diferentes tratamientos para los pacientes con LES sin afectación renal. En esta figura, belimumab se presenta como un tratamiento para pacientes con LES moderado, refractario a tratamiento convencional. En esta figura también se especifica que la escala SLEDAI es el instrumento para medir las metas del tratamiento (no se consideran a otros instrumentos como el SRI).

### Análisis de la GPC

Esta guía realizó una búsqueda en una única base de datos bibliográfica (PubMed), lo que podría llevar a no identificar estudios de otras fuentes. Tampoco hay una descripción clara del proceso de selección de la evidencia. Ambas situaciones incrementan el riesgo de sesgo en la selección de la evidencia utilizada para sustentar las recomendaciones.

Esta GPC tampoco discute las fortalezas y limitaciones de la evidencia utilizada. Según la clasificación del nivel de evidencia y el grado de recomendación, la calidad del cuerpo de la evidencia es buena. No obstante, sin la descripción del análisis de la evidencia, no es posible evaluar como influyeron las fortalezas y limitaciones de los estudios en la formulación de las recomendaciones. Adicionalmente, aunque la GPC indica que fue revisada por pares externos, no especifica quién realizó dicha revisión; lo cual genera incertidumbre sobre la calidad de dicho proceso de revisión.

Finalmente, debe tomarse en cuenta que algunos autores que elaboraron la GPC declararon haber recibido honorarios y subvenciones por parte de la empresa farmacéutica GlaxoSmithKline, fabricante de belimumab, lo que podría repercutir en la realización de las recomendaciones y su gradación.

**Trujillo-Martín et al., 2016. “Clinical practice guidelines for systemic lupus erythematosus: Recommendations for general clinical management” (Trujillo-Martín et al. 2016)**

Esta GPC fue realizada por GuiaSalud de España con el propósito de convertirse en el instrumento de referencia en el Sistema Nacional de Salud para dar soporte a la gestión clínica integral de las personas con LES. Esta GPC se elaboró según las indicaciones

del Manual Metodológico de Elaboración de GPC en el Sistema Nacional de Salud Español<sup>3</sup> y siguiendo los criterios de calidad establecidos en el instrumento AGREE II.

Para la elaboración de la GPC, los autores realizaron una búsqueda en las bases de datos bibliográficas MEDLINE y PreMEDLINE vía OvidSP, Embase vía Elsevier y Science Citation Index Expanded (SCIEXPANDED), Social Science Citation Index (SSCI) vía Web of Knowledge, The Cochrane Library, Psycinfo, Scopus, TripDatabase, y en las instituciones que realizan RS, ETS y GPC, tales como: la Canadian Medical Association (CMA) Infobase, la International Guidelines Library, la National Guidelines Clearinghouse (NGC), el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), el New Zealand Guidelines Group, el Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) y el National Health and Medical Research Council (NHMRC) hasta diciembre de 2013, con una ampliación hasta abril de 2014 para identificar estudios relevantes publicados posteriormente.

Para evaluar la calidad de los documentos, los autores establecieron los niveles de evidencia y los grados de recomendación de acuerdo con la clasificación propuesta por el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)<sup>4</sup>. La fuerza de las recomendaciones, se determinaron por el nivel de evidencia disponible y el balance entre las consecuencias deseables y no deseables de llevar a cabo la recomendación. Por otro lado, cuando no se encontraba evidencia científica disponible sobre aspectos prácticos importantes, se formularon recomendaciones de buena práctica clínica a partir de un consenso de expertos mediante la técnica Delphi. Asimismo, para mejorar la calidad de la guía, se realizó una revisión externa por parte de un grupo multidisciplinario de expertos en las distintas áreas clínicas, expertos en metodología y un representante de los pacientes.



<sup>3</sup> [https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/01/manual\\_gpc\\_completo.pdf](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/01/manual_gpc_completo.pdf)

<sup>4</sup> Nivel de evidencia y gradación de las recomendaciones de SIGN

#### Nivel de evidencia

1++ Metaanálisis de alta calidad, RS de ECA, o ECA muy bien realizados con muy bajo riesgo de sesgo; 1+ Metaanálisis bien realizados, RS de ECA, o ECA bien realizados con bajo riesgo de sesgos; 1- Metaanálisis, RS de ECA, o ECA con alto riesgo de sesgos; 2++ RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles, o con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y con un alta probabilidad de que la relación sea causal; 2+ Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de que la relación sea causal; 1- Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de confusión, sesgos o azar y probabilidad significativa de que la relación no sea causal; 3 Estudios no analíticos; 4 Opiniones de expertos

#### Grado de recomendación

A Al menos un metaanálisis, RS o ECA calificado como 1++ y directamente aplicable a la población objetivo; o un volumen de evidencia compuesta por estudios calificados como 1+, que demuestren consistencia de los resultados; B Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2++ directamente aplicable a la población objetivo y que demuestren globalmente consistencia de los resultados; o evidencia extrapolada de estudios calificados como 1++ o 1+; C Un volumen de evidencia compuesta por estudios calificados como 2+ directamente aplicables a la población objetivo y que demuestren globalmente consistencia de los resultados; o evidencia extrapolada desde estudios calificados como 2++; D Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia extrapolada de estudios calificados como 2+

## Recomendaciones

La GPC recomienda utilizar belimumab en personas con LES activo no debido a afectación renal o neurológica, que no respondan al tratamiento estándar (nivel de evidencia 1++/1+, recomendación A). Esta recomendación es dada en base a los dos ECA de fase III (BLISS-52 y BLISS-76) (Navarra et al. 2011; Furie et al. 2011) que también fueron utilizados en la GPC de EULAR. Como ya se mencionó, ambos ECA ya fueron evaluados en el Dictamen Preliminar N° 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018.



La GPC sugiere considerar candidatas a tratamiento con belimumab a las personas con LES activo y ausencia de respuesta tras al menos 3 meses de tratamiento que incluya antimalárico, prednisona y, al menos, un inmunosupresor a dosis adecuada; o bien, cuando se precisa prednisona a dosis igual o superior a 7.5 mg/día para mantener la remisión a pesar del uso de antimaláricos y, al menos, un inmunosupresor; o ante la contraindicación de inmunosupresores (nivel de evidencia 2++, recomendación B).

Esta recomendación se basa en las recomendaciones de una GPC elaborada por el Grupo de Estudio de Enfermedades Autoinmunes de la Sociedad Española de Medicina Interna para el uso racional de belimumab (Ramos-Casals et al. 2013). Dado que esta guía está centrada en el uso racional de belimumab y no en el tratamiento de pacientes con LES, no fue incluida en el presente dictamen.



## Análisis de la GPC

Esta GPC no presenta la estrategia de búsqueda, los descriptores utilizados ni hace una descripción detallada del proceso de selección de la evidencia por parte de los autores.

Asimismo, esta GPC tampoco presenta la evaluación de las fortalezas y limitaciones de la evidencia utilizada para formular sus recomendaciones. Como ya se mencionó previamente, sin esta información no es posible evaluar la manera en que las fortalezas y limitaciones de los estudios influyeron en la formulación de las recomendaciones. Esto resulta relevante; dado que la recomendación sobre el uso de belimumab en pacientes con contraindicación de inmunosupresión no estuvo basada en los ECA; sino en otra guía (Ramos-Casals et al. 2013). Dado que la finalidad de la guía de Ramos-Casals et al. no fue brindar recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con LES; sino brindar recomendaciones para el uso racional de belimumab, no es posible asumir que el enfoque utilizado para una guía tenga la misma relevancia para otra guía.



**Li et al., 2020. “2020 Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus” (Li et al. 2020)**

Esta GPC fue elaborada por la Chinese Rheumatology Association. El objetivo de esta GPC fue emitir recomendaciones basadas en evidencia para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con LES. La elaboración de esta guía siguió las recomendaciones del

Manual de Elaboración de Guías de la Organización Mundial de la Salud y los métodos y procedimientos básicos para la elaboración/revisión de guías de diagnóstico y tratamiento clínico de la Asociación Médica China. Asimismo, esta GPC siguió los criterios de calidad establecidos en el instrumento AGREE II y los Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare (RIGHT).



Los autores de la GPC llevaron a cabo un proceso de selección e identificación de preguntas clínicas mediante la revisión sistemática de guías y evaluaciones publicadas para LES, junto con entrevistas a algunos reumatólogos. Los autores de la GPC redactaron un borrador preliminar de 30 preguntas clínicas con cuestionarios en línea. Después de dos rondas de encuestas, se seleccionaron 12 preguntas clínicas de relevancia para realizar esta GPC. La actualización de las recomendaciones de esta GPC está prevista para ser realizada en un plazo de 3 a 5 años.

Se realizó una búsqueda en las bases de datos bibliográficas de acuerdo al tipo de estudio a evaluar en esta GPC. Así, para revisiones sistemáticas, metaanálisis y metaanálisis en red se utilizaron las bases de datos MEDLINE, Epistemonikos, la Chinese Biomedical Literature, la Wanfang Database y la China National Knowledge Infrastructure Database. Para estudios primarios como ECA, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, series de casos y encuestas epidemiológicas se utilizó UpToDate, DynaMed, MEDLINE, la Chinese Biomedical Literature Database, la Wanfang Database y la China National Knowledge Infrastructure Database. Para las GPC se realizó una búsqueda en los sitios web de las instituciones que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como: el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), el American College of Rheumatology (ACR), EULAR, la Asia-Pacific Alliance Against Rheumatism (APLAR), MEDLINE y las China National Knowledge Infrastructure Databases. Adicionalmente, se realizaron búsquedas manuales complementarias en Google Académico y otros sitios web. Todas las búsquedas estuvieron limitadas hasta setiembre de 2019.



Para evaluar la calidad de los documentos, los autores emplearon la herramienta AMSTAR (A Measurement Tool to Assess systematic Reviews) para evaluar el riesgo de sesgo de revisiones sistemáticas, metaanálisis y metaanálisis en red. Asimismo, para evaluar la calidad de los estudios originales se utilizó la Cochrane Risk of Bias Assessment para los ECA, el Quality Assessment Tool para estudios de exactitud diagnóstica y la escala Newcastle-Ottawa para estudios observacionales. La evaluación de los artículos incluidos fue realizada por dos evaluadores de forma independiente y si existía un desacuerdo, se consultaba a un tercer evaluador para resolverlo. Por otro lado, los autores emplearon el sistema GRADE, para la gradación de las recomendaciones y el nivel de evidencia de los artículos incluidos<sup>5</sup>.

<sup>5</sup> Grado de la calidad de evidencia

## Recomendaciones

Entre sus recomendaciones, esta GPC señala que el uso de biológicos puede considerarse en pacientes refractarios, intolerantes a los glucocorticoides y/o a la terapia inmunosupresora o con recaídas (nivel de evidencia B, recomendación II).



Los autores basan su recomendación en tres revisiones sistemáticas (Peterknecht, Keasey, and Beresford 2018; Wei et al. 2016; Alshaiki et al. 2018) y un metaanálisis en red de ECA (Lee and Song 2018). La población objetivo de la RS elaborada por Peterknecht et al., son pacientes con LES juvenil (pacientes de 18 años o menos), la cual, es diferente a la población objetivo del presente dictamen. Asimismo, la RS realizada por Wei et al., y el metaanálisis en red realizado por Lee et al., evalúan la eficacia y seguridad de belimumab, comparado con placebo. En ambos casos, el principal desenlace de eficacia fue el índice SRI; sin embargo, este no forma parte de los desenlaces de interés del presente dictamen. Finalmente, la RS realizada por Alshaiki et al. no evaluó belimumab (medicamento de interés del presente dictamen), sino rituximab.

Con base en esta evidencia, los autores declaran que es necesario seguir evaluando la eficacia y seguridad de belimumab en el tratamiento de pacientes chinos con LES. Por otro lado, en su figura 1, sobre el algoritmo de diagnóstico y tratamiento del LES, se indica que los biológicos deben ser seleccionados en base a su seguridad y costo del tratamiento.



## Análisis de la GPC

Esta GPC no presenta la estrategia de búsqueda, los descriptores utilizados ni menciona los métodos utilizados para la selección de la evidencia. Tampoco discute las fortalezas y limitaciones de la evidencia utilizada y se desconoce si la guía fue revisada por pares externos. Como ya se ha descrito previamente, esta información es importante para poder evaluar la calidad de metodológica con la cual se elaboró la guía y se formularon las recomendaciones. Sin esta información no es posible evaluar la posible introducción de sesgos ni el impacto que pudieron tener en la elaboración de las recomendaciones.



Alto (A) Muy confiable: el valor observado se acerca al valor real

Medio (B) Seguridad moderada de los valores observados: las observaciones pueden acercarse a los valores reales, pero pueden variar considerablemente

Bajo (C) Garantía limitada del valor observado: el valor observado puede diferir mucho del valor real

Muy bajo (D) Casi inseguro del valor observado: el valor observado puede diferir extremadamente del valor verdadero

Fuerza de las recomendaciones

Fuerte (1) Demostrar claramente que las ventajas de la intervención son mayores que las desventajas o viceversa

Débil (2) Incertidumbre en las ventajas y desventajas o evidencia de ventajas y desventajas comparables independientemente de la calidad

## ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

### Ministerio de Salud de Chile, 2018. "Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Lupus Eritematoso Sistémico" (MINSAL 2018)



El Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) realizó una ETS para evaluar el uso de belimumab, comparado con placebo, en pacientes adultos con LES activo, con autoanticuerpos positivos, que estén recibiendo tratamiento convencional (generalmente antimaláricos, corticoides, antiinflamatorios no esteroideos [AINE] o inmunosupresores).

Para establecer la búsqueda sistemática de la literatura científica se definió una pregunta PICO, donde se consideraron desenlaces que permitían evaluar la eficacia de la tecnología en evaluación. Entre los principales, se encuentran: el Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment - Systemic Erythematosus Lupus Disease Activity Index (SELENA-SLEDAI), la Physician Global Assessment (PGA), el British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), el SRI y la Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT).



Para establecer la eficacia del tratamiento, los elaboradores de la ETS evaluaron siete revisiones sistemáticas publicadas entre 2010 y 2016. Estas RS incluyeron cuatro ECA: dos ECA de fase III (Navarra et al. 2011; Furie et al. 2011), un ECA de fase I (Furie et al. 2008) y un ECA de fase II (Wallace et al. 2009), que comparan el uso de belimumab (dosis de 10 mg/kg), en combinación al tratamiento convencional, contra placebo más tratamiento convencional. La certeza de la evidencia se graduó mediante la escala GRADE. Adicionalmente, cabe precisar que estos estudios primarios cuentan con patrocinio, financiamiento o participación en la investigación del laboratorio GlaxoSmithKline (empresa fabricante de belimumab).



En relación a los desenlaces evaluados, la ETS de MINSAL realizó un resumen de la evidencia (Tabla 2); a partir de los ECA incluidos. Así, mencionan que, para evaluar la tasa de respuesta del SRI a las 52 semanas utilizaron dos ECA con una certeza de la evidencia moderada. La tasa de respuesta SRI es mayor en el grupo belimumab, comparado con placebo (RR = 1.31, IC 95 %: 1.15 a 1.49). Con respecto a la reducción de al menos cuatro puntos en el SELENA-SLEDAI, a las 52 semanas, se utilizaron dos ECA con una certeza de la evidencia moderada. La tabla indica que la reducción es probablemente menor cuando los pacientes reciben belimumab, comparado con placebo (RR = 1.29, IC 95 %: 1.13 a 1.46). Es importante resaltar que, dentro de las especificaciones de la certeza de la evidencia para ambos desenlaces, MINSAL disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión; debido a que el intervalo de confianza incluye la posibilidad de que el efecto sea clínicamente irrelevante. Adicionalmente, se debe resaltar que la MINSAL también menciona que es probable

que las diferencias observadas en el índice SRI y la escala SELENA-SLEDAI no se mantengan a las 76 semanas.

Adicionalmente, se evaluó el cambio porcentual en la escala PGA desde el inicio hasta las 52 semanas utilizando solo un ECA (n = 224) con una certeza de evidencia moderada. La tabla señala que la escala de PGA se reduce en una mayor proporción en el grupo belimumab, comparado con placebo (reducción del 37 % vs. 22 % [placebo]). Respecto a la reducción de dosis de corticoides en más de un 50 % (a las 52 semanas de seguimiento), la ETS también utilizó un solo ECA (n = 224). La certeza de evidencia fue calificada como baja. El MINSAL reportó que la certeza se disminuyó doblemente por imprecisión, ya que, el intervalo de confianza incluye la posibilidad de un efecto clínicamente irrelevante. El estimado puntual refleja que el número de pacientes que reducen su dosis de corticoides sería mayor en el grupo belimumab, comparado con el grupo placebo (RR = 1.64, IC 95 %: 1.14 a 2.36).

Asimismo, se evaluó el cambio de anticuerpo antinuclear de positivo a negativo a las 52 semanas en base a tres ECA (n = 1113) con certeza de evidencia baja (se disminuyó doblemente la certeza de la evidencia por imprecisión y por la heterogeneidad presente en el metaanálisis), obteniendo un estimado puntual que refleja que el grupo de belimumab tenía un mayor número de pacientes que pasó de un resultado positivo a negativo comparado con placebo (RR = 3.97; IC 95 %: 1.42 a 11.04), además, se evaluó la normalización de niveles C3 a las 52 semanas utilizando dos ECA (n = 378) con una certeza de evidencia moderada (el intervalo de confianza incluye la posibilidad de un efecto clínicamente irrelevante), con un estimado que refleja que los niveles de C3 son normalizados en una mayor proporción en el grupo belimumab comparado con placebo (RR = 2.24, IC 95 %: 1.55 a 3.23).

Con respecto a los desenlaces mencionados previamente, es importante mencionar que, en la sección "Otras consideraciones para la toma de decisión", la ETS señala que existe incertidumbre sobre cuáles son los desenlaces más relevantes para los pacientes. Incluso señala que agencias internacionales han cuestionado esta evidencia por no presentar efecto en desenlaces relevantes para el paciente. Aunque, en esta sección, la ETS no especifica a qué agencias internacionales se refiere, en la sección "Recomendaciones de otras agencias", se reporta que solo NICE (Reino Unido) recomienda el uso de belimumab, si se cumplen tres criterios (uno de ellos, el descuento acordado en el esquema de acceso a pacientes); mientras que las agencias CADTH (Canadá), ANVISA (Brasil) no recomiendan la inclusión de belimumab en el tratamiento de pacientes con LES. Finalmente, mencionan que, en el Fondo Nacional de Recursos de Uruguay, belimumab no se encuentra cubierto para LES.

Con respecto a los eventos adversos, estos fueron evaluados a las 52 y 76 semanas utilizando los cuatro ECA (n = 2203) con certeza de evidencia moderada (el intervalo de confianza incluye la posibilidad de un efecto clínicamente irrelevante), cuyo estimado



expresa que el uso de belimumab no se asocia a una mayor frecuencia de efectos adversos (RR = 1.04, IC 95 %: 0.82 a 1.32), entre los principales eventos adversos reportados se encuentran las infecciones e infestaciones (infecciones bacterianas como bronquitis o cistitis) y trastornos gastrointestinales (diarrea, náusea). A pesar de todos los desenlaces medidos en esta ETS, el MINSAL de Chile precisa que existe alguna incertidumbre sobre cuáles serían los desenlaces más relevantes a evaluar para los pacientes.



En cuanto a la costo-efectividad, MINSAL evaluó cinco estudios de costo-efectividad de belimumab más tratamiento estándar en comparación con tratamiento estándar en pacientes con LES (Walczak et al. 2013; Gouveia et al. 2013; Pierotti et al. 2015; Athanasakis et al. 2014; Vallejo-Aparicio et al. 2014). Estos estudios fueron realizados en un contexto diferente al latinoamericano (Polonia, Portugal, Italia, Grecia y España) y todos financiados por el fabricante. Para determinar la costo-efectividad se utilizó un modelo de micro simulación tomando en cuenta costos directos y el tiempo de vida del paciente desde la perspectiva del financiador público y la sociedad. Para la estimación de la ICER, se utilizó como evidencia a los estudios BLISS-52 y BLISS-76 para obtener evidencia de eficacia a corto plazo, y la escala SELINA-SLEDAI y tasas de mortalidad a largo plazo, además de la herramienta EuroQol five-dimensional (EQ-5D).



En general, los estudios realizados por el fabricante reportan resultados a favor de la costo-efectividad de belimumab, sin embargo, el MINSAL considera que puede existir riesgo de sesgo debido al financiamiento del laboratorio GlaxoSmithKline (fabricante de la tecnología). Por otro lado, para el cálculo del precio máximo industrial, se consideró al precio promedio de referencia internacional de Brasil, Colombia y Perú para belimumab (Benlysta®) 120 mg y 400 mg, otorgándoles un precio de 58,139 pesos chilenos y 193,792 pesos chilenos, respectivamente. Además, señalan que el costo por paciente de belimumab, considerando una dosis recomendada por la European Medicines Agency (EMA) (10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas) fue de 7,302.795 de pesos chilenos. Según la estimación del impacto presupuestario en una población de 718 pacientes, MINSAL consideró un costo de 4766 millones de pesos chilenos al primer año de implementación del medicamento.



Finalmente, basándose en la evidencia previamente descrita, el MINSAL concluye que el informe de evaluación es favorable y recomienda la implementación de belimumab con observaciones; dado que existe la oferta de la Red GES establecida para pacientes con LES. No obstante, existen limitaciones en cuanto a la disponibilidad de horas de especialista para el seguimiento requerido de los casos de mayor complejidad.

## Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), 2018. “Belimumabe para lúpus eritematoso sistémico” (CONITEC 2017)



La CONITEC realizó una ETS a solicitud de la Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) para evaluar si el uso de belimumab asociado a terapia estándar es eficaz y seguro, comparado con la terapia estándar en pacientes con LES. Según lo recomendado por el Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, el tratamiento estándar consta de hidroxicloroquina o cloroquina, dexametasona y betametasona, metilprednisolona y prednisona, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, danazol, metotrexato y talidomida. La pregunta PICO consideró como población objetivo a los pacientes con LES y como intervención a belimumab en una dosis de 10 mg/kg en las semanas 0, 2 y 4, y luego cada 4 semanas donde se adiciona la terapia estándar. El desenlace primario fue la mejora en el SRI.



Luego de una búsqueda sensible en las bases de datos bibliográficas PubMed, Embase y Cochrane Library, se incluyeron tres RS con metaanálisis (Kandala et al. 2013; Wei et al. 2016; Borba et al. 2014), basados en 4 ensayos clínicos (Navarra et al. 2011; Van Vollenhoven et al. 2012; Furie et al. 2011; Wallace et al. 2013), que tenían como objetivo evaluar a belimumab (dosis de 10 mg/kg en las semanas 0, 2 y 4 y después cada 4 semanas hasta la semana 52) como terapia complementaria al tratamiento estándar en pacientes con LES activo (con un índice de SELENA-SLEDAI menor a 4), sin compromiso renal grave o del sistema nervioso central.



Los resultados reportados por esta ETS señalan que la RS realizada por Wei et al. mostró una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo belimumab asociado a terapia estándar, comparado con el grupo placebo, en la mejora de SRI (OR = 1.49, IC 95 %: 1.26 a 1.77,  $p < 0.001$ ). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos belimumab y placebo para eventos adversos (OR = 1.08, IC 95 %: 0.83 a 1.39,  $p = 0.573$ ) y eventos adversos serios (OR = 1.07, IC 95 %: 0.88 a 1.29,  $p = 0.506$ ). Entre los eventos adversos más frecuentes se encontraron: artralgias, infecciones del tracto respiratorio superior, cefalea, fatiga y náusea.

Asimismo, Kandala et al. reportaron que hubo diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo belimumab, comparado con placebo, en la mejora del SRI (OR = 1.63, IC 95 %: 1.27 a 2.09,  $p = 0.500$ ). Con respecto al perfil de seguridad, hubo más eventos adversos serios y muertes en el grupo belimumab (11 muertes) comparado con el grupo placebo (3 muertes); sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Adicionalmente, Borba et al. reportaron que hubo diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo belimumab más terapia estándar, comparado con el grupo placebo en la mejora de SRI a la semana 52 (OR = 1.31, IC 95 %: 1.15 a 1.49,  $p < 0.0001$ ). No obstante, no hubo diferencia a la semana 76 (OR = 1.19, IC 95 %: 0.95 a 1.49,  $p = 0.14$ ). Tampoco se encontraron diferencias

estadísticamente significativas para eventos adversos y eventos adversos serios entre ambos grupos de tratamiento (no se reportaron las medidas de asociación ni los valores de p). CONITEC reporta que las principales limitaciones de las tres RS fueron la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y bajo número de pacientes y de estudios.



En cuanto a la costo-efectividad, se desarrolló un modelo de impacto presupuestario para estimar los potenciales gastos del Ministerio de Sanidad con la incorporación del medicamento belimumab para LES. Para calcular el costo de tratamiento con belimumab, CONITEC consideró la última compra del Departamento de Logística em Saúde da Secretaria Executiva do Ministério da Saúde (DLOG), donde el precio del frasco-ampolla de 400 mg fue de 1782.43 reales y de 120 mg fue 534.73 reales; asimismo, se consideró la dosis descrita en el prospecto del medicamento y el peso promedio de 70 Kg, resultando en un costo anual de 47,412.68 reales en el primer año de tratamiento y 44,026.06 en los años posteriores. A partir de los cálculos antes mencionados, CONITEC estimó que el impacto presupuestario del tratamiento con belimumab para el periodo de 2018 a 2020 era de 124,053,662.63 reales en el primer año y 697,183,992.46 reales en los primeros 5 años después de la incorporación de belimumab.



En base a la evidencia previamente descrita, la CONITEC decidió preliminarmente no incorporar a belimumab en el Sistema Único de Saúde para el tratamiento de pacientes con LES. La CONITEC concluye que la evidencia disponible para incorporar belimumab en el tratamiento de pacientes con LES es débil; debido a la pérdida de eficacia a las 76 semanas y la incertidumbre sobre la seguridad a largo plazo. Luego de esta decisión, se realizó una consulta pública. Se recibieron 236 opiniones en contra de la recomendación inicial y 20 opiniones a favor. Finalmente, se continuó con la decisión de no incorporar el uso de belimumab para el tratamiento de pacientes con LES refractarios al tratamiento estándar, sin brindar mayores precisiones de los argumentos que motivaron la decisión final.



### iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

**Zhang et al., 2018. "A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea" (Zhang et al. 2018)**

El ECA de Zhang et al., fue un estudio de fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado por placebo que evaluó la eficacia y seguridad de belimumab como tratamiento complementario a la terapia convencional en pacientes con LES con autoanticuerpos positivos en 49 centros del noreste de Asia (25 centros en China, 16 centros en Japón y 9 centros en Corea del Sur).

Entre mayo de 2011 y setiembre de 2015, se reclutaron a pacientes  $\geq 18$  años, con un diagnóstico clínico de LES (según los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología<sup>6</sup>) y enfermedad clínicamente activa, definida como una puntuación SELENA-SLEDAI  $\geq 8$  al momento del reclutamiento. Asimismo, los pacientes debían tener un resultado positivo en la prueba de anticuerpos antinucleares, y estar recibiendo un régimen de tratamiento estándar para LES (corticoides [prednisona o equivalente], antimaláricos, AINE u otro tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador) durante  $\geq 30$  días antes del inicio del estudio. Adicionalmente, mediante una enmienda del protocolo, se consideró a los participantes que utilizaron remedios tradicionales o hierbas como parte del tratamiento estándar para enfermedades que no estaban relacionadas con LES. Entre los criterios de exclusión, se encuentran aquellos pacientes con enfermedad renal lúpica grave o nefritis activa que requieran un tratamiento agudo en los 90 días anteriores al inicio del estudio; o con lupus del sistema nervioso central que requiere un tratamiento en los 60 días anteriores al inicio del estudio. También se excluyeron a aquellos participantes que requirieron una nueva medicación para LES (distinta de los corticoides) en los 60 días anteriores al inicio del estudio, y aquellos que habían recibido una terapia dirigida a las células B en cualquier momento.



Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir belimumab 10 mg/kg por vía endovenosa o placebo (compuesto por excipientes de ácido cítrico, citrato de sodio, sacarosa y polisorbato) en los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días hasta la semana 48, con una evaluación final en la semana 52 (cuatro semanas después de la última dosis). La aleatorización fue computarizada, en bloques de tres y estratificada en función de la Evaluación Nacional de la Seguridad de los Estrógenos en el Lupus Eritematoso - Índice de Actividad de la Enfermedad (SELENA-SLEDAI;  $\leq 9$  frente a  $\geq 10$ ), el complemento (C3 y/o C4 bajos frente a no C3 o C4) y país de origen.



El desenlace primario fue la tasa de respuesta al índice de respuesta de LES 4 (SRI4) en la semana 52. Este desenlace primario es de tipo compuesto y está definido como una reducción de  $\geq 4$  puntos en la puntuación de SELENA-SLEDAI, sin empeoramiento (incremento de  $< 0.3$  puntos de la línea de base) en la Evaluación Global del Médico (PGA) y ninguna nueva puntuación del dominio de órganos A del Grupo de Evaluación del Lupus de las Islas Británicas (BILAG) o dos nuevas puntuaciones de dominio de órgano BILAG B frente a la línea de base. Los desenlaces secundarios de interés para la pregunta PICO del presente dictamen fueron: el porcentaje de pacientes con una reducción de  $\geq 4$  puntos en la puntuación de SELENA-SLEDAI en la semana 52 con respecto al valor inicial, el porcentaje de pacientes con una respuesta al SRI7 (reducción de  $\geq 7$  puntos respecto al valor inicial en la puntuación de SELENA-SLEDAI, y los mismos criterios clínicos que el SRI4) en la semana 52 y la mejora del BILAG por dominio de órgano en pacientes con una puntuación de dominio A o B al inicio. Los desenlaces de seguridad incluyeron eventos adversos (EA), EA serios y EA de interés



<sup>6</sup> Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725–25.

especial (neoplasias malignas, reacciones sistémicas postransfusión, todas las infecciones, depresión, suicidio/autolesiones y muertes) durante todo el periodo del estudio, Escala de valoración de la gravedad del suicidio de Columbia (C-SSRS) en cada visita y cambios clínicamente significativos en los parámetros hematológicos o de química clínica o en los análisis de orina e inmunogenicidad.



Con respecto a la metodología del estudio, los autores realizaron el cálculo del tamaño de muestra considerando la probabilidad de respuesta del SRI en los estudios BLISS-52 y BLISS-76 (se observó una diferencia del 12 % en la respuesta al SRI en el análisis conjunto de ambos ECA), y la asignación de tratamiento 2:1 (belimumab:placebo), donde se obtuvo un estimado de 702 pacientes para proporcionar una potencia estadística del 85 %, y detectar una diferencia de tratamiento del 12 % en el desenlace primario; asumiendo un error tipo I del 5 %.

El desenlace primario (SRI4 en la semana 52) fue analizado mediante un modelo de regresión logística ajustado por las variables utilizadas en la estratificación de la aleatorización (país de origen, puntuación basal de SELENA-SLEDAI y nivel de complemento) para estimar el *odds* de una respuesta al SRI en el grupo belimumab frente al grupo placebo. Adicionalmente, aquellos pacientes que abandonaron el tratamiento antes de la semana 52 y que no se sometieron a una evaluación a doble ciego en los 28 días siguientes al día 364 y/o utilizaron una medicación prohibida o una dosis no permitida de la medicación restringida, se consideraron fracasos del tratamiento y no respondedores en el análisis. Por otro lado, los desenlaces secundarios de interés se analizaron mediante un modelo de regresión logística ajustado por las variables utilizadas en la estratificación de la aleatorización (país de origen, puntuación basal de SELENA-SLEDAI y nivel de complemento). Adicionalmente, los autores señalan que las pruebas de significancia se realizaron con nivel de alfa al 5 % de dos colas, y se utilizó un análisis jerárquico (*step-down*) para controlar la tasa de error tipo I en los desenlaces de eficacia primario y secundarios, por lo que, la significancia estadística del desenlace primario compuesto condujo a la comprobación de los desenlaces secundarios relacionados a la actividad de la enfermedad (reducción del puntuación SELENA-SLEDAI en la semana 52 y porcentaje de pacientes con repuesta al SRI7 en la semana 52).



## Resultados

Luego del proceso de enrolamiento, 707 pacientes fueron asignados al azar para recibir placebo (n = 236) o belimumab (n = 471). Luego de la aleatorización, dos pacientes (uno en cada brazo de estudio) fueron identificados como no aptos y no recibieron el tratamiento. Los 705 pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento conforman la "población de seguridad". Los desenlaces de eficacia fueron evaluados en la población por intención a tratar modificada (mITT) la cual estuvo conformada por la población de seguridad; a excepción de 28 pacientes que fueron excluidos debido a

problemas con el cumplimiento del tratamiento. Por lo tanto, la población mITT estuvo conformada por 677 pacientes (451 en el grupo belimumab y 226 en el grupo placebo)

De los 705 pacientes de la población de seguridad, se registraron 138 pérdidas durante el seguimiento (82 [17.4 %] en el grupo belimumab y 56 [23.8 %] en el grupo placebo). Los motivos más frecuentes en el grupo belimumab fueron: eventos adversos (27 pacientes), decisión del paciente (21 pacientes) y decisión del investigador (12 pacientes). Los motivos más frecuentes en el grupo placebo fueron: eventos adversos (22 pacientes), falta de eficacia (11 pacientes) y decisión del paciente (9 pacientes).

### Resultados de eficacia

Una mayor proporción de pacientes en el grupo belimumab logró una respuesta al SRI4 en la semana 52, comparado con placebo (53.8 % vs. 40.1 %; OR = 1.99, IC 95 %: 1.40 a 1.99,  $p < 0.0001$ ). Las proporciones de respuesta al SRI4 en ambos grupos de tratamiento fueron medidas en intervalos de cada cuatro semanas (13 mediciones). De la tercera medición, en adelante, se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de belimumab (no se reportaron los estimados puntuales ni el valor de  $p$  de estas diferencias en el estudio). Sin embargo, en la figura 1 se muestra que la mayor respuesta en ambos grupos de tratamiento se da en la semana 24; luego de lo cual la eficacia de belimumab empieza a disminuir; mientras que la del placebo se mantiene aproximadamente constante. Incluso, en las semanas 44 y 48, a diferencia entre los grupos belimumab y placebo parecen ser menores al 12 % señalado en el cálculo de tamaño de muestra; generando incertidumbre sobre la relevancia clínica. Además, cabe resaltar que el resultado de la semana 48 muestra la menor diferencia entre ambos tratamientos, y en la medición de la semana 52 se muestra una caída súbita del puntaje SRI4 en el grupo placebo. Finalmente, debe tenerse en cuenta que, debido a las múltiples comparaciones en el desenlace primario, estos resultados debieron corregirse por multiplicidad.

Con respecto a la puntuación del SELENA-SLEDAI en la semana 52, el 55.7 % de pacientes del grupo belimumab logró una reducción de 4 a más puntos versus el 42.2 % del grupo placebo (OR = 2.00, IC 95 %: 1.41 a 2.83,  $p = 0.0001$ ). Este desenlace también fue medido en múltiples ocasiones; mostrando las mismas características reportadas para el SRI4 (mayor eficacia en la semana 24, con su consiguiente disminución en el grupo belimumab y una caída súbita en grupo placebo entre las semanas 48 y 52). Cabe precisar que, los autores reportan que en cada uno de los componentes individuales del desenlace primario se observaron mejoras significativas a favor de belimumab, pero los datos de PGA y BILAG no fueron mostrados.

En el material suplementario del estudio, se observa como un reporte adicional del desenlace primario que, la duración de la respuesta al SRI en la semana 52 se resumió en intervalos mensuales ( $\geq 1$  a  $\geq 11$  meses), donde una mayor proporción de pacientes en el grupo belimumab tuvo una respuesta al SRI hasta la semana 52 para cada



intervalo mensual, comparado con el grupo placebo, sin embargo, en los meses 9 (16.6 % en placebo vs. 22.9 % en belimumab;  $p = 0.0668$ ), 10 (13.4 % en placebo vs. 17.5 % en belimumab;  $p = 0.2157$ ) y 11 (10.1 % en placebo vs. 13.0 % en belimumab;  $p = 0.3118$ ), no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento.

Por otro lado, una mayor proporción de pacientes en el grupo de belimumab logró una repuesta al SRI7, comparado con el grupo placebo (32.4 % vs. 23.5 %; OR = 1.76, IC 95 %: 1.13 a 2.74,  $p = 0.0116$ ). Adicionalmente, en el material suplementario se observaron los resultados del BILAG, donde se encontró una mejora estadísticamente significativa del BILAG en los dominios de órganos hematológicos ( $p = 0.0445$ ), mucocutáneos ( $p = 0.0250$ ), músculo-esqueléticos ( $p = 0.0078$ ) y generales ( $p = 0.0069$ ) en la semana 52 en pacientes que tuvieron un puntaje de BILAG A o B al inicio del estudio. No obstante, no se encontraron diferencias en los dominios renal, vascular, neurológico y cardiovascular y respiratorio, siendo que el empeoramiento de los dominios mencionados se observó en ambos grupos de tratamiento.

### Resultados de seguridad

Los desenlaces de seguridad fueron evaluados en los 705 pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento. La incidencia general de EA fue similar entre ambos grupos de tratamiento (74.9 % en el grupo belimumab vs. 75.7 % en el grupo placebo) (RR = 0.99, IC 95 %: 0.90 a 1.08,  $p = 0.8052$ )<sup>7</sup>, siendo la mayoría de EA de gravedad leve o moderada. El evento adverso más común en ambos grupos de tratamiento fue la infección de las vías respiratorias superiores (13.8 % en el grupo belimumab vs. 16.6 % en el grupo placebo), seguido de rinofaringitis y fiebre. Adicionalmente, la incidencia de eventos adversos serios fue mayor en el grupo placebo (18.3 %), comparado con el grupo belimumab (12.3 %) (RR = 1.48, IC 95 %: 1.03 a 2.13,  $p = 0.0333$ )<sup>8</sup>, con tasas similares de EA serios infecciosos en ambos grupos. La incidencia de EA de interés especial fue similar en ambos grupos de tratamiento.

En relación con los eventos adversos de interés especial, se reportó que la incidencia en de estos eventos es similar en ambos grupos de tratamiento. Asimismo, se informó de un tumor sólido maligno (carcinoma cervical) en un paciente que recibió belimumab, mientras que un paciente en el grupo placebo experimentó una insuficiencia respiratoria mortal tras desarrollar síntomas de resfrió, tos productiva y disnea; sin embargo, según el investigador, este evento adverso no estuvo relacionado con el tratamiento del estudio.

<sup>7</sup> Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de Stata: *csi 352 178 118 57*.

<sup>8</sup> Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de Stata: *csi 43 58 192 412*.

## Análisis crítico

El ECA de Zhang et al., evaluó la eficacia y seguridad de belimumab como tratamiento complementario a la terapia convencional en pacientes con LES con autoanticuerpos positivos en 49 centros del noreste de Asia. Este ECA presenta limitaciones que afectan la validez de sus resultados. Así, la pérdida de 140 pacientes (19.8 %), desde la aleatorización, introduce riesgo de sesgo de selección. Adicionalmente llama la atención la exclusión de 28 participantes en la población mITT. Aunque la pérdida fue proporcional en cada grupo de comparación, se desconoce las características de estos pacientes. Si las características de estos sujetos no estuviesen balanceadas, también se estaría introduciendo riesgo de sesgo; comprometiendo la calidad y reproducibilidad de los datos y dan lugar a conclusiones erróneas de los resultados.

En relación con los resultados de eficacia, se encontró una mayor proporción de pacientes en el grupo belimumab que logro una respuesta al índice SRI4 comparado con placebo. A pesar de que esta diferencia es estadísticamente significativa, el equipo evaluador del Dictamen Preliminar N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 del IETSI considera que el SRI es un desenlace de eficacia con relevancia clínica incierta, ya que la construcción del SRI se basó en un ECA de fase II, donde los participantes pertenecían a una sub-población específica de pacientes que mostró un beneficio de belimumab frente a placebo. Es decir, no se utilizó un método válido para este fin, como el análisis factorial. Asimismo, se debe considerar que el SRI no se incluyó como desenlace de interés en la pregunta PICO del presente dictamen.

Aunque el SRI se considera un desenlace clínico incierto y no forma parte de los desenlaces del presente dictamen, es importante mencionar que las tasas de respuesta con el SRI4 y el SELENA-SLEDAI no fueron consistentes en el tiempo. Así, después de alcanzar la mayor tasa de respuesta en la semana 24, esta empieza a disminuir con el tiempo y las diferencias entre los grupos belimumab y placebo se reducen progresivamente. A pesar de que las diferencias son reportadas como estadísticamente significativas, los autores no precisan si estas diferencias son clínicamente relevantes. Esto cobra importancia porque en las semanas 44 y 48 las diferencias entre belimumab y placebo son muy pequeñas, pero en la semana 52 se produce una gran caída en la eficacia de placebo y un ligero aumento en la eficacia de belimumab. Dado que no se realizaron mediciones posteriores, no puede descartarse que la diferencia observada en la semana 52 sea debido al error aleatorio; y que la tendencia a la ausencia de diferencias en el mediano o largo plazo se mantenga.

Con respecto a los resultados, también llama la atención que se calcule el OR en lugar del riesgo relativo (RR). Esto es importante porque el OR sobrestima el RR; sobre todo cuando la frecuencia del evento de interés es cercana al 50 % (como sucede con el SRI4 y el SELENA-SLEDAI). Así, el OR estaría generando una falsa impresión de un gran efecto con el uso de belimumab. Esto, sumado al riesgo de sesgo de selección, la incertidumbre sobre la relevancia clínica del SRI y la ausencia de corrección por

multiplicidad en los análisis, genera dudas sobre la validez interna de los resultados reportados.

En relación con la seguridad, se encontró que los pacientes del grupo placebo tenían mayor riesgo de tener EA serios en comparación con el grupo belimumab. Esto llama la atención porque en el protocolo del estudio, los autores mencionan que el placebo se compone solo de excipientes como ácido cítrico/citrato de sodio/sacarosa/polisorbato; siendo una sustancia inerte para los participantes del estudio. Por ello, el reporte de tan alta incidencia de eventos adversos serios en el grupo placebo también genera incertidumbre sobre el perfil de seguridad de belimumab.



**Sheikh et al., 2021. "Mortality and adverse events of special interest with intravenous belimumab for adults with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (BASE): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 4 trial" (Sheikh et al. 2021)**

El ECA publicado por Sheikh et al. es un estudio de fase IV, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado por placebo de 52 semanas de seguimiento, que evaluó la incidencia de eventos adversos de especial interés y de mortalidad por todas las causas en pacientes con LES activo. Este ECA de fase IV fue un estudio posterior a la aprobación de belimumab y fue solicitado por la agencia reguladora del Reino Unido porque se encontraron diferencias numéricas en la incidencia de mortalidad y de eventos de interés especial entre los pacientes que recibieron belimumab y placebo en cuatro ECA de fase III ((Zhang et al. 2018; Furie et al. 2011; Navarra et al. 2011; Stohl et al. 2017)) y un ECA de fase II (Wallace et al. 2009).



Se debe destacar que, estas diferencias numéricas han sido descritas en el protocolo del estudio de fase IV, donde reportan que se han producido un total de 20 muertes (6/1190 en el grupo belimumab y 14/2484 en el grupo placebo) y describen que no ha predominado ninguna causa de muerte. En relación a los eventos psiquiátricos, se observó que en todos los ECA que evaluaron belimumab obtuvieron una tasa de incidencia de suicidio consumado para los sujetos tratados con belimumab de 36 por cada 100 000 personas-año, una tasa de incidencia de comportamiento suicida de 180 por 100 000 sujetos-año, y una tasa de ideación suicida de 108 por 100 000 personas-año. Asimismo, en todos los ECA, la proporción de personas con reacciones de hipersensibilidad graves o reacciones relacionadas con la infusión/inyección fue de 31/5366 personas (0.58 %) o 0.28 por cada 100 personas-año.



Entre el 27 de noviembre de 2012 y 28 de julio de 2018, se reclutó a pacientes de 18 años o más que cumplieran con los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología para LES y que tuvieran un LES activo con autoanticuerpos positivos (definidos como la presencia de anticuerpos antinucleares  $\geq$  1:80 o anticuerpos contra

el ADN de doble cadena [anti-DNA<sub>dc</sub>]  $\geq 30$  UI/mL). Todos los pacientes estaban recibiendo tratamiento estándar (corticosteroides, agentes inmunomoduladores o antimaláricos). Entre los criterios de exclusión de interés, no hubo criterios basados en síntomas psiquiátricos, y se excluyeron a aquellos pacientes con antecedentes de neoplasia maligna en los últimos cinco años, excepto cánceres de piel o carcinoma in situ del cuello uterino adecuadamente tratados.



Los pacientes que estaban recibiendo tratamiento estándar fueron aleatorizados en una proporción 1:1, a recibir belimumab en una dosis de 10 mg/kg por vía endovenosa o placebo en los días 0, 14 y 28, y después cada 28 días hasta la semana 48. El régimen del tratamiento estándar se basó en la enfermedad y se ajustó de acuerdo con el país de origen y de la institución para los síntomas y signos de la enfermedad del paciente. La aleatorización se estratificó por región geográfica, línea de base de la puntuación del índice SELENA-SLEDAI, y la dosis de corticoides utilizada por los pacientes. Todo el personal del centro de estudio, los pacientes, el patrocinador y la organización de investigación contratada fueron enmascarados para la asignación del tratamiento.



Los desenlaces primarios de seguridad fueron la incidencia de mortalidad por todas las causas y los eventos adversos de interés especial (EAIE) hasta la semana 52. Los EAIE fueron infecciones graves, infecciones oportunistas y otras infecciones de interés (herpes zoster, tuberculosis o reactivación de la tuberculosis o sepsis), neoplasias malignas (excluyendo al cáncer de piel no melanoma) cáncer de piel no melanoma, reacciones graves de hipersensibilidad (definidas como reacciones anafilácticas ocurridas en o dentro de los tres días siguientes a la infusión), depresión severa, autolesiones y suicidio (medido mediante la C-SSRS, que evalúa los acontecimientos graves y no graves asociados al suicidio). Cabe precisar que, la C-SSRS fue adaptada y validada para los idiomas utilizados en todos los países participantes y los pacientes debían tener al menos una evaluación de la C-SSRS en el estudio para ser incluidos en el análisis.



De acuerdo con el protocolo del estudio, el tamaño de muestra se planificó en 5000 participantes que serían aleatorizados 1:1 (2500 en cada grupo de tratamiento) para establecer una diferencia en la tasa de mortalidad de  $\pm 0.46$  % entre los grupos de tratamiento (belimumab vs. placebo). Tras la finalización de dos ECA adicionales de fase III (Zhang et al. 2018; Stohl et al. 2017) (cada uno de ellos con un año de tratamiento); la estimación de la tasa de mortalidad basada en los datos de los cinco ECA finalizados permitió alcanzar el mismo nivel de precisión (un IC 95 % de  $\pm 0.46$  % para la diferencia de mortalidad entre ambos grupos de tratamiento con 4000 participantes). Las diferencias en la incidencia de la mortalidad por todas las causas y los EAIE entre los grupos de tratamiento se evaluaron con un IC al 95 % de dos colas utilizando el método asintótico simple de Pearson. Asimismo, se construyeron diagramas de bosque para el porcentaje de pacientes con un evento de mortalidad y EAIE para el período de tratamiento, y se utilizó un gráfico de Kaplan-Meier, con bandas

de error estándar, para la mortalidad por todas las causas de belimumab y placebo durante los periodos de tratamiento y de estudio, para mostrar el cambio en el riesgo a lo largo del tiempo.

## Resultados

Los análisis de seguridad se realizaron en la población tratada (agrupada según el tratamiento recibido en más del 50 % de las dosis). De los 4018 pacientes de la población aleatorizada, 4003 recibieron al menos una dosis de belimumab y se incluyeron en la población tratada, la cual, consistió en 2002 pacientes tratadas con belimumab y 2001 pacientes tratado con placebo. En esta población, 258/2001 (12.89 %) pacientes que recibieron belimumab y 271/2002 (13.54 %) que recibieron placebo se retiraron del estudio. El motivo más común para retirarse del estudio fue la decisión del paciente 144/2001 (7.20 %) en el grupo belimumab vs. 138/2002 (6.89 %) en el grupo placebo). Los análisis de mortalidad y EAIE utilizaron los datos del periodo de tratamiento, definido como el tiempo transcurrido entre la primera dosis y la última dosis del fármaco más 28 días (o la muerte). Los análisis de apoyo utilizaron el periodo en estudio que se definió como el periodo entre la primera dosis y el final de la semana 52 de seguimiento (o la muerte).

En relación con la evaluación de la C-SSRS, la primera evaluación se realizó en la primera visita posterior a la última dosis del tratamiento (incluía parte del periodo de tratamiento más 28 días) y en el periodo de estudio fuera del tratamiento. En tal sentido, los análisis de la C-SSRS se centraron en el periodo de estudio. La depresión y suicidio o autolesiones, y suicidio o autolesiones de forma independiente, también se evaluaron como EAIE definidos por el Plan de Análisis de Seguridad del Programa (PASP).

## Resultados de seguridad

Un total de 4003 pacientes fueron incluidos para evaluar los desenlaces de seguridad. En relación con la incidencia de la mortalidad por todas las causas durante el periodo de tratamiento no se encontraron diferencias entre ambos grupos de tratamiento. Se describe que diez de los 2002 pacientes (0.50 %) murieron en el grupo belimumab frente a ocho de 2001 pacientes (0.40 %) en el grupo placebo, con una diferencia de 0.10 % (IC 95 %: -0.31 a 0.51). En general, 12/2002 (0.60 %) pacientes en el grupo belimumab frente a 11/2001 (0.55 %) en el grupo placebo fallecieron a causa de eventos adversos serios, de ellos, cinco muertes (dos en el grupo belimumab y tres en el grupo placebo) ocurrieron fuera del periodo de tratamiento, y no contribuyeron al número de muertes ocurridas durante el periodo de tratamiento. Las muertes relacionadas con infecciones fueron la causa de muerte más común durante el tratamiento en el grupo belimumab (9/2002 [0.45 %]), mientras que las muertes relacionadas con infecciones (3/2001 [0.15 %]) y relacionadas con problemas vasculares (3/2001 [0.15 %]) fueron las causas de muerte más comunes en el grupo placebo.



En relación con los eventos adversos de especial interés, se encontró que, 9 de 2002 (0.45 %) pacientes en el grupo belimumab desarrollaron neoplasias (cuatro tumores sólidos, una neoplasia hematológica y cuatro cánceres de piel no melanoma) comparado con 8 de 2001 (0.40 %) pacientes en el grupo placebo (cinco tumores sólidos y tres cánceres de piel no melanoma). Además, se encontró que 11 de 2002 (0.50 %) pacientes en el grupo belimumab desarrolló reacciones posinfusión en general comparado con 2 de 2001 (< 0.1 %) pacientes en el grupo placebo. Asimismo, se reportó una mayor incidencia de reacciones posinfusión y/o de hipersensibilidad graves en el grupo belimumab, comparado con placebo, donde 8/2002 (0.40 %) pacientes que recibieron belimumab vs. 2/2001 (0.10 %) pacientes que recibieron placebo notificaron al menos un evento, con una diferencia de 0.30 % (IC 95 %: -0.01 a 0.61).



En relación con los eventos psiquiátricos graves, se encontró un mayor número de pacientes en el grupo belimumab que desarrolló depresión severa, comparado con el grupo placebo (7/2002 [0.35 %] vs. 1/2001 [0.05 %]), con una diferencia de 0.30 % (IC 95 %: 0.02 a 0.58), además, un mayor número de pacientes que recibieron belimumab tuvo ideación suicida comparado con los pacientes que recibieron placebo (28/1972 [1.42 %] vs. 23/1986 [1.16 %] con una diferencia de 0.26 % [IC 95 %: -0.44 a 0.96]). En relación a los eventos adversos psiquiátricos definidos por el PASP, se encontró que las incidencias de eventos de depresión, suicidio o autolesión definidos por el PASP fueron mayores en el grupo belimumab (18/2002 [0.90 %]) que en el grupo placebo (6/2001 [0.30 %]), lo que se corrobora con lo reportado por el patrocinador del estudio, donde un mayor número de pacientes en el grupo belimumab (15/2002 [0.75 %]) se suicidó o se autolesionó de manera grave comparado con el grupo placebo (5/2001 [0.25 %]), con una diferencia de 0.50 % (IC 95 %: 0.06 a 0.94), de los cuales, 12 de los 15 eventos en belimumab y 5 de los 5 eventos en placebo se resolvieron sin recurrencia, sin embargo, un paciente con depresión se recuperó con secuelas y dos pacientes tuvieron depresión no resuelta en el grupo belimumab.



Por otro lado, al considerar las características clínicas de los pacientes con LES antes del estudio, se reportó que la duración media de LES, el puntaje inicial de SELENA-SLEDAI y la proporción de pacientes con trastornos psiquiátricos actuales o pasados fueron mayores entre los pacientes tratados con belimumab que desarrollaron depresión o eventos de suicidio o autolesión que entre los pacientes del grupo placebo. Sin embargo, durante el periodo de estudio, una mayor proporción de pacientes en el grupo belimumab informaron ideación o comportamiento suicida comparado con el grupo placebo (2.43 % vs. 1.96 %; diferencia *post hoc*: 0.47 %; IC 95 %: -0.44 a 1.38).

Por último, se reportó que 242/2002 (12.09 %) pacientes en el grupo belimumab y 256/2001 (12.79 %) en el grupo placebo tuvieron EAIE o eventos adversos serios durante el tratamiento. De los cuales, 65 pacientes (3.25 %) pacientes en el grupo belimumab y 61 (3.05 %) en el grupo placebo interrumpieron el tratamiento, donde el motivo más común fueron las infecciones e infestaciones.

## Análisis crítico

Este ECA evaluó la incidencia de eventos adversos de especial interés y de mortalidad por todas las causas en pacientes con LES activo en 259 hospitales y centros de investigación clínica en 33 países alrededor del mundo (en regiones de las Américas, Europa, Australia y Asia). Este se realizó a partir de una alerta de seguridad emitida por la agencia reguladora de alta vigilancia sanitaria del Reino Unido, donde reportó que cinco ECA, cuatro de fase III (Zhang et al. 2018; Furie et al. 2011; Navarra et al. 2011; Stohl et al. 2017) y uno de ECA de fase II (Wallace et al. 2009) que evaluaron la eficacia y seguridad de belimumab reportaron diferencias numéricas en la incidencia de mortalidad y algunos eventos adversos de especial interés (reacciones graves de infusión y de hipersensibilidad, infecciones serias y algunos eventos psiquiátricos) entre los pacientes que recibieron belimumab y placebo.

Este ECA de fase IV, resalta los problemas de seguridad de belimumab en el tratamiento de pacientes con LES refractario a tratamiento estándar. Aunque los resultados son reportados como diferencias de riesgos (lo que conduce a pensar que las diferencias son pequeñas), debe observarse que hay incremento de eventos adversos potencialmente mortales con el uso de belimumab.

Esta afirmación se basa en los resultados reportados por los investigadores de este ECA, donde se encontró que la incidencia de reacciones posinfusión en general, reacciones posinfusión y/o de hipersensibilidad graves, depresión severa, ideación suicida, y eventos de depresión, suicidio o autolesión definidos por el PASP, y aquellos que fueron hallados por el patrocinador fue mayor en el grupo belimumab comparado con el grupo placebo. Estas diferencias entre los grupos de tratamiento expresan más del doble o triple de eventos en el grupo belimumab comparado con el grupo placebo, sobre todo en las reacciones posinfusión y/o de hipersensibilidad graves, depresión severa, eventos de depresión, suicidio o autolesión definidos por el PASP, y aquellos que fueron hallados por el patrocinador. Esto junto a una proporción de participantes con eventos adversos serios en el grupo belimumab que supera el 10 %, expresa que el perfil de seguridad de belimumab es desfavorable en pacientes con LES refractario a tratamiento estándar.

Adicionalmente, es necesario destacar que en el grupo belimumab, un paciente con depresión se recuperó con secuelas, mientras que dos pacientes tuvieron depresión no resuelta. En tal sentido, se podría establecer que los pacientes en el grupo belimumab tuvieron una mayor severidad de eventos psiquiátricos, lo que puede establecer un riesgo para los pacientes que tienen trastornos psiquiátricos actuales o pasados aumentando la probabilidad de llegar a consecuencias serias de depresión como ideación suicida, comportamiento suicida o autolesiones graves, que pueden comprometer la seguridad de pacientes con LES que han iniciado o están cursando tratamiento con belimumab.



## V. DISCUSIÓN

Se realizó una actualización basada en la mejor evidencia disponible hasta septiembre de 2022 del Dictamen Preliminar N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 sobre la eficacia y seguridad del uso de belimumab más tratamiento convencional, comparado con placebo más terapia convencional, para el tratamiento de pacientes adultos con LES moderado a severo, refractario a tratamiento convencional. Los desenlaces de interés fueron: la actividad de la enfermedad (medidas con las escalas BILAG, SLEDAI y MEXSLEDAI), supervivencia global, mortalidad, calidad de vida, secuela orgánica y eventos adversos.



Luego de realizar la búsqueda sistemática, se identificaron los siguientes documentos: tres GPC realizados por EULAR, GuiaSalud y la Chinese Rheumatology Association, dos ETS realizadas por MINSAL (MINSAL 2018) y CONITEC (CONITEC 2017); y dos ECA, uno de fase III realizado por Zhang et al. (Zhang et al. 2018) y uno de fase IV realizado por Sheikh et al. (Sheikh et al. 2021).

Con respecto a las GPC, todas ellas (EULAR, GuiaSalud y la Chinese Rheumatology Association) recomiendan el uso de belimumab para el tratamiento de pacientes con LES que presentan falla al tratamiento convencional. Las tres GPC basan sus recomendaciones en los ECA BLISS-52 y BLISS-76. De acuerdo con lo descrito en el Dictamen Preliminar N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018, ambos ECA presentan limitaciones metodológicas que disminuyen su validez interna. Adicionalmente, las tres GPC no describen aspectos metodológicos que son relevantes para evaluar su calidad metodológica (i.e. evaluación de las fortalezas y debilidades de la evidencia utilizada) o presentan otro tipo de limitaciones (i.e. búsqueda de evidencia limitada, conflicto de interés de algunos autores de las GPC) que pueden comprometer la robustez de las recomendaciones brindadas. Así, tomando en cuenta las limitaciones en la elaboración de las GPC y las limitaciones de los ECA utilizados en la elaboración de sus recomendaciones, estas deben tomarse con cautela.



En cuanto a las ETS, las decisiones tomadas por el MINSAL de Chile y la CONITEC de Brasil son opuestas. Aunque el MINSAL no señala con exactitud los argumentos utilizados para su toma de decisión, es importante resaltar que, entre sus conclusiones sobre los desenlaces de eficacia, señalan que es posible que las diferencias observadas en el índice SRI y en la escala SELENA-SLEDAI en la semana 52, no se mantengan para la semana 76. Esto es relevante porque la pérdida de eficacia en la semana 76 es una de las conclusiones señaladas por CONITEC para no favorecer la incorporación de belimumab en el tratamiento de pacientes con LES. Dado que el LES es una enfermedad crónica, el riesgo de pérdida de eficacia después del primer año de tratamiento (52 semanas) disminuye su viabilidad como alternativa de tratamiento para los pacientes con LES refractario al tratamiento convencional (población objetivo del presente dictamen). Aunque el MINSAL señala que belimumab sí ofrece resultados

favorables en la reducción de las dosis de corticoides, la negativización del test de anticuerpo anti-dsDNA, la normalización de los niveles de C3 y la reducción de la escala del PGA; estos no forman parte de la pregunta PICO del presente dictamen. Además, los dos primeros fueron clasificados con un nivel bajo en la certeza de la evidencia y se desconoce la relevancia clínica de las diferencias reportadas para los dos últimos.



Como parte de la nueva evidencia encontrada (luego de publicado el Dictamen Preliminar N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018) se incluyó el ECA de fase III realizado por Zhang et al. Este ECA presenta limitaciones metodológicas (i.e. riesgo de sesgo de selección, riesgo de sesgo por pérdida al seguimiento, ausencia de ajuste por múltiples comparaciones, estimación de OR en lugar de RR, análisis en población mITT) que afectan su validez interna. Se debe señalar que, el término mITT no tiene una definición clara y puede variar de un ensayo a otro y es ampliamente utilizado para describir un análisis que excluye a los participantes que no cumplieron de forma adecuada al protocolo de estudio luego de la aleatorización. Sin embargo, no existen guías de reporte sobre ECA para su aplicación aunque el reporte de las modificaciones utilizadas deben estar especificadas en el protocolo original o en una aplicación posterior de los datos (Sainani 2010; Abraha and Montedori 2010; Gupta 2011). Este análisis mITT se considera subjetivo (los investigadores establecen los motivos de exclusión de los participantes) y permite que los investigadores manipulen u ordenen sus datos y, por lo tanto, introduzcan un sesgo. Un estudio realizado por Montedori (Montedori et al. 2011), establece que la mayoría de ECA que utilizaron el análisis mITT estaban patrocinados por la industria y comunicaron resultados que favorecían a la tecnología en evaluación, lo que podría conllevar a mostrar, con mayor frecuencia, resultados significativos a favor de la intervención que no reflejan las verdaderas diferencias.



Por otro lado, aunque los resultados sean estadísticamente significativos, no se ha probado que las diferencias observadas sean clínicamente relevantes. Esto cobra especial relevancia porque los resultados de este ECA muestran que la eficacia de belimumab disminuye progresivamente después de la semana 24; lo cual se condice con lo señalado en las ETS del MINSAL de Chile y la CONITEC de Brasil (pérdida de eficacia en la semana 76). En consecuencia, las limitaciones presentes en este ECA impiden que se pueda afirmar que belimumab (comparado con placebo) ofrece beneficios de relevancia clínica para el paciente. Por el contrario, genera incertidumbre sobre el mantenimiento de sus resultados en el largo plazo (después de la semana 52), teniendo en cuenta que el LES es una enfermedad de tratamiento prolongado.



Debe señalarse que este ECA de fase III, realizado por Zhang et al., junto con tres ECA de fase III (Furie et al. 2011; Navarra et al. 2011; Stohl et al. 2017) y un ECA de fase II (Wallace et al. 2009) han sido parte de una alerta de seguridad emitida por la agencia reguladora del Reino Unido, donde solicitó al titular de la autorización de comercialización de belimumab realizar un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo para evaluar la mortalidad por todas las causas y los eventos adversos de

especial interés, incluidos los eventos psiquiátricos graves debido a que se encontraron diferencias numéricas en la incidencia de mortalidad y algunos eventos adversos de especial interés (reacciones graves de infusión y de hipersensibilidad, infecciones serias y algunos eventos psiquiátricos) en los ECA mencionados.



A partir de la solicitud realizada por la agencia del Reino Unido, se realizó un ECA de fase IV (Sheikh et al. 2021) que evaluó la mortalidad por todas las causas y la frecuencia de eventos adversos en pacientes con LES activo. Los resultados de este ECA confirman los hallazgos reportados en la agencia reguladora de Reino Unido, sobre todo para los eventos adversos de especial interés. Así, se reportó que la incidencia de reacciones posinfusión y/o de hipersensibilidad graves, depresión severa, ideación suicida, y eventos de depresión, suicidio o autolesión definidos por el PASP y aquellos que fueron hallados por el patrocinador fue mayor en el grupo belimumab comparado con el grupo placebo. Tomando en cuenta que todos estos desenlaces ponen en riesgo la vida del paciente (reacciones posinfusión y/o de hipersensibilidad graves, ideación suicida, suicidio o autolesión), el perfil de seguridad de belimumab resulta ser desfavorable. Estos resultados confirman los problemas de seguridad de belimumab en pacientes con LES moderado a severo, refractario a tratamiento convencional de los ECA de fase III.



A un año de publicación de este ECA de fase IV realizado por Sheikh et al., la empresa farmacéutica que fabrica belimumab emitió una comunicación a los profesionales de salud<sup>9</sup>, donde mencionan que hubo un incremento del riesgo de episodios psiquiátricos graves en pacientes con LES y resaltan que los profesionales que prescriben belimumab deben evaluar el riesgo de estos eventos psiquiátricos antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento deben vigilar la aparición de nuevos signos asociados a eventos psiquiátricos y que cuando se instaure o empeore un evento adverso psiquiátrico deben buscar asistencia médica de forma inmediata. Por lo tanto, belimumab presenta un perfil de seguridad desfavorable y genera preocupación por los posibles eventos adversos psiquiátricos como el suicidio y autolesiones graves.



Para el presente dictamen se debe tomar en cuenta que el Dictamen Preliminar N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 realizó una valoración de la evidencia publicada hasta noviembre de 2018, donde concluyen que belimumab es un medicamento que no ha probado ser mejor que placebo, y que, en relación con la frecuencia de eventos adversos serios, genera preocupación con respecto a su perfil de seguridad. Por otro lado, los resultados del ECA de fase III de Zhang et al. presenta limitaciones que afectan su validez interna; lo cual impide concluir que belimumab ofrezca beneficios clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente. Por el contrario, los resultados sugieren que la eficacia de belimumab no se mantendría en el tiempo; llegando a obtener resultados similares a placebo para la semana 76. Además, se identificó una alerta de seguridad de una entidad del Reino Unido sobre una mayor

<sup>9</sup> <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5cb5a18fe5274a71cb14dcee/Benlysta-2019.pdf>

proporción de eventos adversos de especial interés en el grupo belimumab, y que se ha confirmado en el ECA de fase IV realizado por Sheikh et al. Asimismo, a un año de realización de este ECA, la empresa que fabrica belimumab se pronunció respecto a los eventos adversos psiquiátricos graves, donde mencionó que existía un incremento del riesgo de estos eventos y que los profesionales de salud debían evaluar el riesgo de los eventos psiquiátricos graves antes de iniciar el tratamiento con belimumab. Por lo tanto, ante los problemas de seguridad corroboraría un balance riesgo-beneficio desfavorable para belimumab. Así, con la evidencia disponible, no se tienen argumentos técnicos para modificar la decisión tomada en el Dictamen Preliminar N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018.



## VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen preliminar tuvo por objetivo realizar una actualización sobre la eficacia y seguridad del uso de belimumab en el tratamiento de pacientes con LES moderado a severo, refractario a tratamiento convencional, luego de publicado el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018.
- Se identificaron tres GPC realizadas por EULAR, Trujillo-Martín et al. y Li et al., que emitieron recomendaciones sobre el uso de belimumab en pacientes con LES. Asimismo, se identificaron dos ETS elaboradas por MINSAL y CONITEC, que evaluaron el uso de belimumab en pacientes adultos con LES refractarios al tratamiento convencional, y un ECA de fase III que evaluó la eficacia y seguridad de belimumab 10 mg/kg como terapia complementaria al tratamiento estándar en pacientes con LES activo con autoanticuerpos positivo.
- Todas las GPC (EULAR, GuiaSalud y la Chinese Rheumatology Association) recomiendan el uso de belimumab para el tratamiento de pacientes con LES que presentan falla al tratamiento convencional. Estas basan sus recomendaciones en los ECA BLISS-52 y BLISS-76; los cuales presentan limitaciones metodológicas que disminuyen su validez interna. Así, tomando en cuenta las limitaciones en la elaboración de las GPC y las limitaciones de los ECA utilizados en la elaboración de sus recomendaciones, estas deben tomarse con cautela.
- Las decisiones tomadas en las ETS del MINSAL de Chile y la CONITEC de Brasil son opuestas. Aun así, ambas coinciden en señalar que es posible que las diferencias observadas en el índice SRI y en la escala SELENA-SLEDAI en la semana 52, no se mantengan para la semana 76. Esta es una de las conclusiones señaladas por CONITEC para no favorecer la incorporación de belimumab. Dado que el LES es una enfermedad crónica, el riesgo de pérdida de eficacia disminuye su viabilidad como alternativa de tratamiento para los pacientes con LES refractario al tratamiento convencional.
- El ECA de fase III realizado por Zhang et al. presenta limitaciones (i.e. riesgo de sesgo de selección, ausencia de ajuste por múltiples comparaciones, estimación de OR en lugar de RR, análisis en población mITT) que afectan su validez. Aunque los resultados reportados son estadísticamente significativos, no se ha probado que estos sean clínicamente relevantes. Por el contrario, los resultados muestran que la eficacia de belimumab disminuye con el tiempo; lo cual se condice con lo señalado en las ETS del MINSAL y la CONITEC.
- El ECA de fase IV de Sheikh et al. evaluó la mortalidad por todas las causas y la frecuencia de eventos adversos en pacientes con LES activo. La incidencia de



reacciones posinfusión y/o de hipersensibilidad graves, depresión severa, ideación suicida, y eventos de depresión, suicidio o autolesión definidos por el PASP fue mayor en el grupo belimumab, comparado con el grupo placebo. Dado que todos estos desenlaces ponen en riesgo la vida del paciente (reacciones posinfusión y/o de hipersensibilidad graves, ideación suicida, suicidio o autolesión), el perfil de seguridad de belimumab resulta ser desfavorable.



- Por lo expuesto, no se tienen argumentos técnicos para modificar la decisión tomada en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018, y se mantiene la decisión de no aprobar el uso de belimumab para el tratamiento de pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico moderado a severo, refractario a tratamiento convencional.



## VII. RECOMENDACIONES



Se recomienda a los especialistas que, en caso de identificar nueva evidencia que responda a la población de la PICO de interés, envíen sus propuestas para ser evaluadas en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alshaiki F., Obaid E., Almuallim A., Taha R., El-Haddad H. and Almoallim H. 2018. "Outcomes of Rituximab Therapy in Refractory Lupus: A Meta-Analysis." *European Journal of Rheumatology*. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2018.17096>.

Abraha, Iosief, and Alessandro Montedori. 2010. "Modified Intention to Treat Reporting in Randomised Controlled Trials: Systematic Review." *BMJ (Online)*. <https://doi.org/10.1136/bmj.c2697>.

Alshaiki, Fatma, Elaf Obaid, Abdulqader Almuallim, Rabab Taha, Hadeel El-haddad, and Hani Almoallim. 2018. "Outcomes of Rituximab Therapy in Refractory Lupus: A Meta-Analysis." *European Journal of Rheumatology*. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2018.17096>.

Athanasakis, K., E. Karampli, M. Ollandezos, M. Igoumenidis, P. Karabela, D. Psomali, and J. Kyriopoulos. 2014. "Belimumab for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus (Sle) In Greece: A Cost-Effectiveness and Cost-Utility Analysis." *Value in Health*. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.08.1694>.

Bertsias, G., J. P.A. Ioannidis, J. Boletis, S. Bombardieri, R. Cervera, C. Dostal, J. Font, et al. 2008. "EULAR Recommendations for the Management of Systemic Lupus Erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics." *Annals of the Rheumatic Diseases*. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.070367>.

Borba, Helena Hiemisch Lobo, Astrid Wiens, Thais Teles De Souza, Cassyano Januário Correr, and Roberto Pontarolo. 2014. "Efficacy and Safety of Biologic Therapies for Systemic Lupus Erythematosus Treatment: Systematic Review and Meta-Analysis." *BioDrugs*. <https://doi.org/10.1007/s40259-013-0074-x>.

Chiang, H. Y., Z. A. Guo, T. W. Wu, y T. R. Peng. 2022. «Efficacy and Safety of Belimumab Therapy in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Lupus* 31 (6): 666-73. <https://doi.org/10.1177/09612033221090888>.

Collins, C. E., M. Dall'Era, H. Kan, C. Macahilig, C. Molta, V. Koscielny, and D. J. Chang. 2016. "Response to Belimumab among Patients with Systemic Lupus Erythematosus in Clinical Practice Settings: 24-Month Results from the OBSERVE Study in the USA." *Lupus Science and Medicine*. <https://doi.org/10.1136/lupus-2015-000118>.

CONITEC. 2017. "Belimumabe Para Lúpus Eritematoso Sistêmico." Brasil. [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Belimumabe\\_Lupus\\_eritematoso\\_sistemico\\_344\\_2017.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Belimumabe_Lupus_eritematoso_sistemico_344_2017.pdf).

Fanouriakis, Antonis, Myrto Kostopoulou, Alessia Alunno, Martin Aringer, Ingeborg Bajema, John N. Boletis, Ricard Cervera, et al. 2019. "2019 Update of the EULAR Recommendations for the Management of Systemic Lupus Erythematosus." *Annals of the Rheumatic Diseases*. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>.

Furie, Richard, Michelle Petri, Omid Zamani, Ricard Cervera, Daniel J. Wallace, Dana Tegzová, Jorge Sanchez-Guerrero, et al. 2011. "A Phase III, Randomized, Placebo-



Controlled Study of Belimumab, a Monoclonal Antibody That Inhibits B Lymphocyte Stimulator, in Patients with Systemic Lupus Erythematosus." *Arthritis and Rheumatism*. <https://doi.org/10.1002/art.30613>.

Furie, Richard, William Stohl, Ellen M. Ginzler, Michael Becker, Nilamadhab Mishra, Winn Chatham, Joan T. Merrill, et al. 2008. "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 Research and Therapy*. <https://doi.org/10.1186/ar2506>.



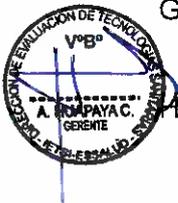
Ginzler, E., L. S. Guedes Barbosa, D. D'Cruz, R. Furie, K. Maksimowicz-McKinnon, J. Oates, M. B. Santiago, et al. 2022. «Phase III/IV, Randomized, Fifty-Two-Week Study of the Efficacy and Safety of Belimumab in Patients of Black African Ancestry With Systemic Lupus Erythematosus». *Arthritis Rheumatol* 74 (1): 112-23. <https://doi.org/10.1002/art.41900>.

Gomez, A., V. Qiu, A. Cederlund, A. Borg, J. Lindblom, S. Emamikia, Y. Enman, J. Lampa, y I. Parodis. 2021. «Adverse Health-Related Quality of Life Outcome Despite Adequate Clinical Response to Treatment in Systemic Lupus Erythematosus». *Frontiers in medicine* 8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.651249>.



Gouveia, M., M. Borges, M. Augusto, J. Costa, M. Treur, and S. Lopes. 2013. "Cost-Effectiveness and Cost-Utility Analysis of Belimumab for the Treatment of Patients with Systemic Lupus Erythematosus in Portugal." *Value in Health*. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.354>.

Gupta, SandeepK. 2011. "Intention-to-Treat Concept: A Review." *Perspectives in Clinical Research*. <https://doi.org/10.4103/2229-3485.83221>.



Hui-Yuen, Joyce S., Arthi Reddy, Jennifer Taylor, Xiaoqing Li, Andrew H. Eichenfield, Liza M. Bermudez, Amy J. Starr, et al. 2015. "Safety and Efficacy of Belimumab to Treat Systemic Lupus Erythematosus in Academic Clinical Practices." *Journal of Rheumatology*. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150470>.

Iaccarino, Luca, Laura Andreoli, Elena Bartoloni Bocci, Alessandra Bortoluzzi, Fulvia Ceccarelli, Fabrizio Conti, Rossella De Angelis, et al. 2018. "Clinical Predictors of Response and Discontinuation of Belimumab in Patients with Systemic Lupus Erythematosus in Real Life Setting. Results of a Large, Multicentric, Nationwide Study." *Journal of Autoimmunity*. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.09.004>.

Iaccarino, Luca, Silvano Bettio, Rossella Reggia, Margherita Zen, Micol Frassi, Laura Andreoli, Mariele Gatto, et al. 2017. "Effects of Belimumab on Flare Rate and Expected Damage Progression in Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus." *Arthritis Care and Research*. <https://doi.org/10.1002/acr.22971>.

Kandala, Ngianga Bakwin, Martin Connock, Amy Grove, Paul Sutcliffe, Syed Mohiuddin, Louise Hartley, Rachel Court, Ewen Cummins, Caroline Gordon, and Aileen Clarke. 2013. "Belimumab: A Technological Advance for Systemic Lupus Erythematosus Patients? Report of a Systematic Review and Meta-Analysis." *BMJ Open*. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002852>.

Lee, Y. H., and G. G. Song. 2018. "Comparative Efficacy and Safety of Intravenous or Subcutaneous Belimumab in Combination with Standard Therapy in Patients with

Active Systemic Lupus Erythematosus: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *Lupus*. <https://doi.org/10.1177/0961203317713143>.

Li, Mengtao, Yan Zhao, Zhiyi Zhang, Cibo Huang, Yi Liu, Jieruo Gu, Xiao Zhang, et al. 2020. "2020 Chinese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus." *Rheumatology and Immunology Research*. <https://doi.org/10.2478/rir-2020-0009>.

Manzi, Susan, Jorge Sánchez-Guerrero, Joan T. Merrill, Richard Furie, Dafna Gladman, Sandra V. Navarra, Ellen M. Ginzler, et al. 2012. "Effects of Belimumab, a B Lymphocyte Stimulator-Specific Inhibitor, on Disease Activity across Multiple Organ Domains in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Combined Results from Two Phase III Trials." *Annals of the Rheumatic Diseases*. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200831>.

MINSAL. 2018. "Informe de Evaluación Científica Basada En La Evidencia Disponible: Lupus Eritematoso Sistémico." Chile. <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/10/Lupus.pdf>.

Montedori, Alessandro, Maria I. Bonacini, Giovanni Casazza, Maria L. Luchetta, Piergiorgio Duca, Francesco Cozzolino, and Iosief Abraha. 2011. "Modified versus Standard Intention-to-Treat Reporting: Are There Differences in Methodological Quality, Sponsorship, and Findings in Randomized Trials? A Cross-Sectional Study." *Trials*. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-12-58>.

N.-B., Kandala, Connock M., Grove A., Sutcliffe P., Mohiuddin S., Hartley L., Court R., Cummins E., and Gordon C. 2013. "Belimumab: A Technological Advance for Systemic Lupus Erythematosus Patients? Report of a Systematic Review and Meta-Analysis." *BMJ Open*.

Navarra, Sandra V., Renato M. Guzmán, Alberto E. Gallacher, Stephen Hall, Roger A. Levy, Renato E. Jimenez, Edmund K.M. Li, et al. 2011. "Efficacy and Safety of Belimumab in Patients with Active Systemic Lupus Erythematosus: A Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial." *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61354-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61354-2).

Otten, T., R. Riemsma, B. Wijnen, N. Armstrong, L. Stirk, C. Gordon, B. Ramaekers, J. Kleijnen, M. Joore, y S. Grimm. 2022. «Belimumab for Treating Active Autoantibody-Positive Systemic Lupus Erythematosus: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal». *Pharmacoeconomics* 40 (9): 851-61. <https://doi.org/10.1007/s40273-022-01166-2>.

Parodis, Ioannis, Christopher Sjöwall, Andreas Jönsen, Daniel Ramsköld, Agneta Zickert, Martina Frodlund, Azita Sohrabian, et al. 2017. "Smoking and Pre-Existing Organ Damage Reduce the Efficacy of Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus." *Autoimmunity Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.02.005>.

Peterknecht, E., M. P. Keasey, and M. W. Beresford. 2018. "The Effectiveness and Safety of Biological Therapeutics in Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus (JSLE): A Systematic Review." *Lupus*. <https://doi.org/10.1177/0961203318804879>.

Pierotti, Francesca, Ilaria Palla, Maarten Treur, Lara Pippo, and Giuseppe Turchetti. 2015. "Assessment of the Economic Impact of Belimumab for the Treatment of



Systemic Lupus Erythematosus in the Italian Setting: A Cost-Effectiveness Analysis." *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140843>.



Ramos-Casals, M., G. Ruiz-Irastorza, J. Jiménez-Alonso, and M. A. Khamashta. 2013. "Recomendaciones Sobre El Uso de Belimumab En El Lupus Eritematoso Sistémico. Guía de Práctica Clínica GEAS-SEMI." *Revista Clinica Espanola*. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2012.10.004>.

Sainani, Kristin L. 2010. "Making Sense of Intention-to-Treat." *PM and R*. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2010.01.004>.

Scheinberg, Morton, Flavio Fernando Nogueira de Melo, Adrian Nogueira Bueno, Carolyne Mendes Costa, Maria Lucia Alvares de Azevedo Bahr, and Enio Ribeiro Reis. 2016. "Belimumab for the Treatment of Corticosteroid-Dependent Systemic Lupus Erythematosus: From Clinical Trials to Real-Life Experience after 1 Year of Use in 48 Brazilian Patients." *Clinical Rheumatology*. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3268-z>.

Schwarting, Andreas, Johann O. Schroeder, Tobias Alexander, Marc Schmalzing, Christoph Fiehn, Christof Specker, Alessandra Perna, Constanze Cholmakow-Bodechtel, Volker B. Koscielny, and Heike Carnarius. 2016. "First Real-World Insights into Belimumab Use and Outcomes in Routine Clinical Care of Systemic Lupus Erythematosus in Germany: Results from the OBSERVE Germany Study." *Rheumatology and Therapy*. <https://doi.org/10.1007/s40744-016-0047-x>.



Secco, Anastasia, Federico Augustovski, Andrés Pichon-Riviere, Sebastián García Martí, Andrea Alcaraz, Ariel Bardach, Agustín Ciapponi, Analía López, and Lucila Rey-Ares. 2015. "Belimumab Para El Tratamiento Del Lupus Eritematoso Sistémico." Argentina. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-986893>.



Shamliyan, Tatyana A., and Paula Dospinescu. 2017. "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." *Clinical Therapeutics*. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.05.359>.

Sheikh, Saira Z., Morton A. Scheinberg, James Cheng Chung Wei, Dana Tegzova, William Stohl, Ricardo Acayaba de Toledo, Tamara Mucenic, et al. 2021. "Mortality and Adverse Events of Special Interest with Intravenous Belimumab for Adults with Active, Autoantibody-Positive Systemic Lupus Erythematosus (BASE): A Multicentre, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 4 Trial." *The Lancet Rheumatology*. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30355-6](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30355-6).

Sheikh, S., M. Scheinberg, J. C. C. Wei, D. Tegzova, W. Stohl, T. Mucenic, R. Punwaney, et al. 2021. «Safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: year 2 follow-up of a large phase 4, randomised, double-blind, placebo-controlled study». *Annals of the rheumatic diseases* 80 (SUPPL 1): 1170-1171. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-eular.2552>.

Singh, Jasvinder A., Nipam P. Shah, and Amy S. Mudano. 2021. "Belimumab for Systemic Lupus Erythematosus." *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010668.pub2>.

Specchia, Maria Lucia, Chiara De Waure, Maria Rosaria Gualano, Andrea Doria,

Giuseppe Turchetti, Lara Pippo, Francesco Di Nardo, et al. 2014. "Health Technology Assessment of Belimumab: A New Monoclonal Antibody for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus." *BioMed Research International*. <https://doi.org/10.1155/2014/704207>.



Stoeger, Zev, Margalit Lorber, Yuval Tal, Elias Toubi, Howard Amital, Shaye Kivity, Pnina Langevitz, Ilan Asher, Daniel Elbirt, and Nancy Agmon Levin. 2017. "Anti-BLyS Treatment of 36 Israeli Systemic Lupus Erythematosus Patients." *Israel Medical Association Journal*.

Stohl, William, Andreas Schwarting, Masato Okada, Morton Scheinberg, Andrea Doria, Anne E. Hammer, Christi Kleoudis, et al. 2017. "Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study." *Arthritis and Rheumatology*. <https://doi.org/10.1002/art.40049>.

Strand, Vibeke, Roger A. Levy, Ricard Cervera, Michelle A. Petri, Helen Birch, William W. Freimuth, Z. John Zhong, and Ann E. Clarke. 2014. "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." *Annals of the Rheumatic Diseases*. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202865>.



Tanaka, Y., S. C. Bae, D. Bass, P. Curtis, M. Chu, K. Derose, B. Ji, et al. 2021. «Long-term open-label continuation study of the safety and efficacy of belimumab for up to 7 years in patients with systemic lupus erythematosus from Japan and South Korea». *RMD open* 7 (2). <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001629>.

Touma, Zahi, Aryn Sayani, Christian A. Pineau, Isabelle Fortin, Mark Matsos, George A. Ecker, Andrew Chow, and Sandra Iczkowitz. 2017. "Belimumab Use, Clinical Outcomes and Glucocorticoid Reduction in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Receiving Belimumab in Clinical Practice Settings: Results from the OBSErve Canada Study." *Rheumatology International*. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3682-9>.



Trujillo-Martín, María M., Iñigo Rua-Figueroa Fernandez De Larrinoa, Guillermo Ruiz-Irastorza, José María Pego-Reigosa, José Mario Sabio Sánchez, and Pedro Serrano-Aguilar. 2016. "Clinical Practice Guidelines for Systemic Lupus Erythematosus: Recommendations for General Clinical Management." In *Medicina Clinica*. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.01.013>.

Vallejo-Aparicio, L.A., S. Díaz-Cerezo, J. Parrondo, and A.M. García-Aparicio. 2014. "Cost-Effectiveness Analysis of Belimumab In the Treatment of Adult Systemic Lupus Erythematosus (Sle) Patients With Positive Biomarkers In Spain." *Value in Health*. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.08.1683>.

Vollenhoven, Ronald F. Van, Michelle A. Petri, Ricard Cervera, David A. Roth, Beulah N. Ji, Christi S. Kleoudis, Z. John Zhong, and William Freimuth. 2012. "Belimumab in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: High Disease Activity Predictors of Response." *Annals of the Rheumatic Diseases*. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200937>.

Walczak, J., J. Kopel, E. Softys, and D. Dziurda. 2013. "Cost-Utility Analysis (CUA) of Belimumab (BEL) in the Treatment of Adult Patients with Active, Autoantibody-

Positive Systemic Lupus Erythematosus (SLE)." *Value in Health*.  
<https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.359>.



Wallace, Daniel J., S. Navarra, M. A. Petri, A. Gallacher, M. Thomas, R. Furie, R. A. Levy, et al. 2013. "Safety Profile of Belimumab: Pooled Data from Placebo-Controlled Phase 2 and 3 Studies in Patients with Systemic Lupus Erythematosus." *Lupus*. <https://doi.org/10.1177/0961203312469259>.

Wallace, Daniel J., William Stohl, Richard A. Furie, Jeffrey R. Lisse, James D. McKay, Joan T. Merrill, Michelle A. Petri, et al. 2009. "A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study of Belimumab in Patients with Active Systemic Lupus Erythematosus." *Arthritis Care and Research*. <https://doi.org/10.1002/art.24699>.



Wei, Li Qiang, Yong Gang Liang, Yong Zhao, Hui Tao Liang, Dong Chun Qin, and Ming Cong She. 2016. "Efficacy and Safety of Belimumab Plus Standard Therapy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis." *Clinical Therapeutics*. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.02.022>.

Xie, W., H. Huang, S. Zhan, y Z. Zhang. 2021. «Risk of Psychiatric Disorders and All-Cause Mortality with Belimumab Therapy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials». *Lupus Sci Med* 8 (1). <https://doi.org/10.1136/lupus-2021-000534>.



Xu, Y., J. W. Xu, Y. J. Wang, T. H. Tung, y C. W. Chien. 2022. «Belimumab Combined with Standard Therapy Does Not Increase Adverse Effects Compared with a Control Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials». *Int Immunopharmacol* 109 (agosto): 108811. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108811>.

Zhang, F., J. Zheng, Y. Li, G. Wang, M. Wang, Y. Su, J. Gu, et al. 2022. «Phase 3, Long-Term, Open-Label Extension Period of Safety and Efficacy of Belimumab in Patients with Systemic Lupus Erythematosus in China, for up to 6 Years». *RMD Open* 8 (1). <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001669>.

Zhang, Fengchun, Sang Cheol Bae, Damon Bass, Myron Chu, Sally Egginton, David Gordon, David A. Roth, Jie Zheng, and Yoshiya Tanaka. 2018. "A Pivotal Phase III, Randomised, Placebo-Controlled Study of Belimumab in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Located in China, Japan and South Korea." *Annals of the Rheumatic Diseases*. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211631>.

## IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

| Base de datos | PubMed   | Resultado |
|---------------|--|-----------|
|               | Fecha de búsqueda: 18 de setiembre de 2022   |           |
| Estrategia    | #1<br>(Lupus Erythematosus, Systemic[Mesh] OR Lupus[tiab] OR Libman-Sacks[tiab]) AND<br>(Belimumab[Supplementary Concept] OR Belimumab[tiab] OR Benlysta[tiab] OR LymphoStat*[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti])) | 174       |

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

| Base de datos | Cochrane Library                           | Resultado  |      |
|---------------|--|--|------|
|               | Fecha de búsqueda: 18 de setiembre de 2022 |  |      |
| Estrategia    | #1   | MeSH descriptor: [Lupus Erythematosus, Systemic] explode all trees | 1193 |
|               | #2   | Lupus:ti,ab,kw   | 3731 |
|               | #3   | Libman-Sacks:ti,ab,kw  | 3    |
|               | #4   | #1 OR #2 OR #3   | 3732 |
|               | #5   | Belimumab:ti,ab,kw   | 294  |
|               | #6   | Benlysta:ti,ab,kw  | 21   |
|               | #7   | LymphoStat*:ti,ab,kw   | 28   |
|               | #8   | #5 OR #6 OR #7   | 307  |
|               | #9   | #4 AND #8  | 228  |

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

| Base de datos | LILACS  | Resultado |
|---------------|---|-----------|
|               | Fecha de búsqueda: 18 de setiembre de 2022  |           |
| Estrategia    | #1<br>(MH Lupus Erythematosus, Systemic OR Lupus OR Libman-Sacks) AND (Belimumab OR Benlysta OR LymphoStat\$) [Words] | 4         |

Tabla 4. Búsqueda en Web of Science Core Collection

| Base de datos | Web of Science Core Collection<br>Fecha de búsqueda: 18 de setiembre de 2022 |   | Resultado |
|---------------|--|---|-----------|
| Estrategia    | #1   | (TS=Lupus Erythematosus, Systemic OR TI=Lupus OR AB=Lupus OR TI=(Libman NEAR/1 Sacks) OR AB=(Libman NEAR/1 Sacks)) AND (TS=Belimumab OR TI=Belimumab OR AB=Belimumab OR TI=Benlysta OR AB=Benlysta OR TI=LymphoStat* OR AB=LymphoStat*) AND (TI=Systematic Review OR AB=Systematic Review OR TI=Meta-Analys* OR AB=Meta-Analys* OR SO=Cochrane Database Syst Rev OR TI=Metaanalysis OR AB= Metaanalysis OR TI=Metanalysis OR AB= Metanalysis OR (AB=MEDLINE AND AB=Cochrane) OR TI=Guideline* OR TI=Guide Line* OR TI=Consensus OR TI=Recommendation* OR TI=Clinical Trial OR TI=Random* OR AB=Random* OR TI=Controlled Trial* OR AB= Controlled Trial* OR TI=Control Trial* OR AB= Control Trial* OR TS=Technology Assessment OR TI=Technology Assessment OR AB= Technology Assessment OR TI=Technology Appraisal OR AB= Technology Appraisal OR TI=HTA OR AB=HTA OR TI=Overview OR (TI=Review AND TI=Literature)) | 286       |

