



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 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE BELIMUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO MODERADO A SEVERO, REFRACTARIO A TRATAMIENTO CONVENCIONAL

SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y  
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFyOTS

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN - IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

*Noviembre, 2018*



**IETSI** | INSTITUTO DE  
EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS EN  
SALUD E  
INVESTIGACIÓN  
**EsSalud**



## EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Matilde Noemí Corante Zambrano- Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Isabel del Rosario Castañeda Rosero – Médica Reumatóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.



## CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado en los dos últimos años.



## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud.

## CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de belimumab en el tratamiento de lupus eritematoso sistémico moderado a severo, refractario a tratamiento convencional. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú. 2018

## LISTA DE ABREVIATURAS



ACR	American College of Rheumatology
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AGREE	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
APS	Síndrome multifosfolípido
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
BLyS	Estimulador de linfocitos B
BSR	British Society for Rheumatology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDR	Common Drug Review
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
EULAR	European League Against Rheumatism
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
FARME	Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad
FDA	Food and Drug Administration
GLADEL	Grupo Latino Americano de Estudio de Lupus
GPC	Guía de práctica clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
LES	Lupus eritematoso sistémico
MA	Metaanálisis
mITT	modified intention to treat
MEX-SLEDAI	Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
NICE	National Institute for Health and Care Excellence



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018  
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE BELIMUMAB EN EL TRATAMIENTO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO MODERADO A  
SEVERO, REFRACTARIO A TRATAMIENTO CONVENCIONAL



PANLAR Pan-American League of Associations of Rheumatology

PTT Púrpura Trombocitopenica Trombótica

QALY Quality-adjusted life years

RCP Royal College of Physicians

RR Riesgo Relativo

RS Revisión sistemática



SELENA-SLEDAI Safety of Estrogens in Lupus National Assessment-Systemic  
Lupus Erythematosus Disease Activity Index

SF-36 Short form-36

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SLEDAI Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

SRI Systemic Lupus Erythematosus Responder Index

TNF Tumor Necrosis Factor





## CONTENIDO

<b>I. RESUMEN EJECUTIVO .....</b>	<b>6</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
A. ANTECEDENTES .....	9
B. ASPECTOS GENERALES .....	10
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS .....	11
<b>III. METODOLOGÍA .....</b>	<b>13</b>
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	13
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	13
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	13
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>14</b>
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	15
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA .....	18
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA .....	18
ii. EVALUACIONES DE TEGNOLOGÍA SANITARIA .....	20
iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS.....	23
iv. LITERATURA SUGERIDA POR EL ESPECIALISTA.....	29
v. ESTUDIOS SOBRE ÍNDICE SRI .....	36
<b>V. DISCUSIÓN .....</b>	<b>40</b>
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>43</b>
<b>VIII. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>45</b>
<b>IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>46</b>
<b>X. MATERIAL SUPLEMENTARIO .....</b>	<b>50</b>





## I. RESUMEN EJECUTIVO

- El lupus es una enfermedad autoinmune crónica que afecta diferentes tejidos como la piel, los vasos sanguíneos y las articulaciones, y órganos como los riñones, el corazón, los pulmones y el cerebro. La forma más común de lupus es el lupus eritematoso sistémico (LES), el cual se presenta en el 70 % de los casos.
- En la actualidad EsSalud cuenta con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) convencionales, agentes inmunosupresores y antimalaricos para el tratamiento de LES, llamado comúnmente “tratamiento convencional” o “tratamiento estándar”; sin embargo, existe una proporción de pacientes que es refractaria a dichos fármacos. En estos casos, se busca un tratamiento alternativo que permita controlar la enfermedad. En este sentido, el presente dictamen evalúa la eficacia y seguridad del medicamento belimumab en el tratamiento de pacientes con LES moderado a severo a pesar de tratamiento convencional.
- Belimumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une específicamente a la citoquina soluble estimuladora de linfocitos B (BLyS, por sus siglas en inglés), impidiendo que ésta se una a los receptores de membrana de las células B y así inhibiendo la respuesta inmunológica. Se ha encontrado que BLyS se sobreexpresa en pacientes con LES, por lo que la potencial eficacia de belimumab radicaría en la inhibición de ésta citoquina soluble y la consecuente disminución en la producción de inmunoglobulinas y anticuerpos que atacan a las células de los diferentes órganos en dichos pacientes. Belimumab cuenta con autorización de comercialización en Estados Unidos y Europa desde el 2011, y también con registro sanitario en el Perú vigente hasta el 2020.
- A la fecha, se ha identificado dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III controlados por placebo que evalúan el uso de belimumab en la población con LES moderado a severo, con excepción de aquellos con compromiso renal o del sistema nervioso (i.e. BLISS-52 y BLISS-76). Éstos son la evidencia principal entorno a belimumab y LES, y sobre ellos se basan las ETS y guías revisadas. Así, se han identificado tres evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) de *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), y un grupo de italianos especialistas en reumatología y salud pública, y una guía de práctica clínica (GPC) de *British Society for Rheumatology* (BSR). A esta evidencia se suma la sugerida por el especialista, correspondiente a una GPC latinoamericana, y un estudio de seguimiento de un solo brazo.
- Los ECA BLISS-52 y BLISS-76 en general reportan que, para las variables de eficacia de relevancia para la pregunta PICO (SLEDAI/BILAG, sobrevida global,





mortalidad, calidad de vida y secuela orgánica), no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que recibieron belimumab 10 mg/kg y los que recibieron placebo, ni a la semana 52 ni a la semana 76. Asimismo, luego de aplicar el ajuste del alfa por múltiples comparaciones, se observó una diferencia estadísticamente significativa para la variable principal de los ensayos (SRI a la semana 52) únicamente en el ECA BLISS-52; mientras, que esta diferencia no se observó en el BLISS-76, ni a la semana 52 ni a la semana 76. Esto último refleja inconsistencia en los resultados de eficacia de los ensayos para dicho desenlace. A ello se suma que, el análisis jerárquico empleado (i.e. *step-down*), donde primero se evaluó la comparación entre belimumab 10 mg/kg vs placebo y luego belimumab 1 mg/kg vs placebo, rompió la aleatorización afectando la validez interna del ensayo. Adicionalmente, no se han identificado estudios que evalúen la validez del índice SRI como desenlace de respuesta clínicamente relevante, por lo que ésta estaría aún por determinarse con evidencia empírica de calidad.



- En relación a la seguridad, se reporta además en los ECA una frecuencia de eventos adversos serios de mayor magnitud en los pacientes que recibieron belimumab, en relación a los que recibieron placebo, que, aunque no es estadísticamente significativa, sumado a la frecuencia de 30 % de EA serios reportado en los estudios de seguimiento, genera incertidumbre con respecto al perfil de seguridad de belimumab.
- La GPC de BSR recomienda belimumab como una alternativa a considerar en pacientes con LES moderada refractaria a tratamiento convencional, y en pacientes con LES severa en una modalidad de caso-por-caso, también en aquellos refractarios a tratamiento convencional. Aunque la recomendación se respalda en los ensayos BLISS-52 y BLISS-76, que como se mencionó, no constituyen evidencia consistente de un beneficio de belimumab frente a placebo. La GPC de PANLAR sugerida por el especialista presenta recomendaciones para los pacientes con LES independientemente de la severidad de la condición, y específicas para cada una de las diferentes manifestaciones de la enfermedad. Así, recomienda belimumab únicamente en los casos de manifestaciones musculoesqueléticas, cutáneas y cardíacas, mientras que la población de la pregunta PICO incluye a todas las manifestaciones de LES. Adicionalmente, estas recomendaciones se basan en análisis por sub-grupo graduados como de bajo nivel.
- Las ETS muestran recomendaciones discordantes. Por un lado, la ETS de la agencia evaluadora inglesa NICE y los especialistas italianos recomiendan belimumab como un medicamento costo-efectivo en pacientes con LES dentro de los contextos del Reino Unido e Italia. Aunque la ETS de NICE expresa incertidumbre con respecto a la eficacia del fármaco, principalmente por inconsistencias entre los resultados a la semana 52 y a la semana 76, y concluye





que belimumab es costo-efectivo únicamente luego de un acuerdo económico confidencial con el fabricante, y bajo el compromiso de estudios de seguimiento obligatorios. Por otro lado, la ETS de CADTH del 2012 no recomienda belimumab para el sistema de salud canadiense. Esta decisión se ve reafirmada en un documento denominado por esta agencia como “respuesta rápida” publicado en el 2018, donde se reevalúa a belimumab a la luz de nueva evidencia y se concluye que la efectividad clínica y la costo-efectividad del fármaco aún se mantienen inciertas.



- En conclusión, en base a la evidencia al momento disponible, belimumab es un medicamento que no ha probado consistentemente ser mejor que placebo en dos ECA de fase III, doble-ciego para las variables de relevancia clínica delimitadas en la pregunta PICO. A ello se suman los resultados en cuanto a la frecuencia de EAS, que generan cierta preocupación con respecto al perfil de seguridad del fármaco. Frente a este escenario de alta incertidumbre con respecto al balance riesgo-beneficio, no se justifica la inversión que implica el alto costo de belimumab. Así, dada la evidencia, belimumab se muestra como una tecnología sanitaria con un perfil de costo-oportunidad poco favorable para nuestro sistema de salud.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso fuera del petitorio de belimumab en pacientes con LES moderado a severo.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad del uso de belimumab en el tratamiento de lupus eritematoso sistémico moderado a severo refractario a tratamiento convencional. Así, el médico reumatólogo Manuel Francisco Ugarte Gil del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico belimumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

<b>P</b>	Pacientes con lupus eritematoso sistémico moderado a severo refractario al tratamiento
<b>I</b>	Belimumab 10 mg/kg cada 2 semanas por 3 dosis luego cada 4 semanas
<b>C</b>	Standard of Care (prednisona e inmunosupresores no biológicos)
<b>O</b>	Lograr respuesta clínica: mejoría en BILAG

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con la médica reumatóloga Isabel Castañeda Rosero del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, el médico internista Gabriel Vidal Domínguez, y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

<b>P</b>	Pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico moderado a severo refractario a tratamiento convencional
<b>I</b>	Belimumab EV* + esquema de base (antimalarico + corticoide)
<b>C</b>	Placebo + esquema de base (antimalarico + corticoide)
<b>O</b>	BILAG/SLEDAI/MEXSLEDAI Sobrevida global Mortalidad Calidad de vida Secuela orgánica Eventos adversos

\*EV: endovenoso



## B. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales relacionados al lupus eritematoso sistémico (LES) ha sido descritos previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 025-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Brevemente, el lupus es una enfermedad autoinmune crónica que afecta diferentes tejidos como la piel, los vasos sanguíneos y las articulaciones, y órganos como los riñones, el corazón, los pulmones y el cerebro. Dentro de las manifestaciones más comunes de la condición se encuentran las hematológicas y las nefríticas. La forma más común de lupus es el lupus eritematoso sistémico, el cual se presenta en el 70 % de los casos.



El lupus puede afectar considerablemente la calidad de vida de los pacientes e incluso causar daño irreversible a órganos vitales y, en casos severos, llevar a la muerte. Por ello, los desenlaces de relevancia en el estudio del tratamiento de LES son principalmente calidad de vida, actividad de la enfermedad y secuela orgánica, definida como daño a órganos y tejidos.

La condición puede ser graduada como leve, moderada o severa empleando las herramientas BILAG, SLEDAI, SELENA-SLEDAI, o MEX-SLEDAI, las cuales además son empleadas a nivel internacional en la práctica clínica y en los ensayos clínicos para evaluar la respuesta de la enfermedad al tratamiento. De acuerdo con la GPC de *British Society for Rheumatology* (BSR), LES leve se considera en pacientes con SLEDAI-2K<6 y/o un BILAG B; moderado en pacientes con SLEDAI-2K entre 6 y 12 y/o dos o más BILAG B; y severo en pacientes con SLEDAI-2K>12 y/o al menos un BILAG A. Los especialistas comentan que estas herramientas también son empleadas en EsSalud para gradar la condición y la respuesta al tratamiento en LES, y su uso es cada vez más generalizado entre los reumatólogos gracias a recientes capacitaciones, en particular la herramienta SLEDAI. Sin embargo, en la práctica clínica la respuesta al tratamiento se evalúa puntualmente con relación al compromiso específico de cada paciente, es decir que, si el paciente presenta compromiso hematológico, la respuesta al tratamiento se evalúa a través de pruebas de laboratorio del conteo de plaquetas y células sanguíneas.



Adicionalmente, cabe mencionar que, los investigadores han desarrollado el puntaje *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index* (SRI) como desenlace de eficacia que evalúa la respuesta de la enfermedad al tratamiento. Este fue desarrollado a partir de los ensayos de fase II de belimumab (donde no se observaron diferencias estadísticamente significativas en SLEDAI), y ha sido luego utilizado como el desenlace principal de los ECA de fase III, aunque no existe un consenso con respecto a su uso ni en el contexto académico ni en la práctica clínica (R. A. Furie et al. 2009). Adicionalmente, a la fecha no se conoce su validez como herramienta de evaluación de respuesta al tratamiento. Por ello, este no ha sido considerado como un desenlace de relevancia en el presente dictamen preliminar, únicamente se expone la evidencia identificada en relación a su validez.



En la actualidad EsSalud cuenta con FARME convencionales, agentes inmunosupresores y antimalaricos para el tratamiento de lupus, llamado comúnmente "tratamiento convencional". Sin embargo, existen pacientes refractarios a dicho tratamiento, es decir que, presentan enfermedad activa a pesar de haber utilizado tratamiento convencional. En estos casos, se requiere un tratamiento alternativo que permita controlar la enfermedad. En este sentido, el presente dictamen evalúa la eficacia y seguridad del medicamento solicitado belimumab en el tratamiento de lupus eritematoso sistémico.



### C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Belimumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une específicamente a la citoquina soluble estimuladora de linfocitos B (BLyS, también llamada BAFF y TNFSF13), impidiendo que ésta se una a los receptores de membrana de las células B y así inhibiendo su acción. En condiciones normales, BLyS se une al factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés) inhibiendo su acción apoptótica en las células B, y permitiendo la supervivencia, maduración y diferenciación de estas, y por lo tanto la producción de inmunoglobulinas y anticuerpos. Se ha encontrado que BLyS se sobreexpresa en pacientes con LES, por lo que el mecanismo de acción de belimumab radica en su capacidad de inhibir esta citoquina soluble con la consecuente disminución en la producción de inmunoglobulinas y anticuerpos que atacan a las células de los diferentes órganos en dichos pacientes (Dennis 2012).



La comercialización de belimumab (Benlysta®) en los Estados Unidos se encuentra aprobada desde el 2011 por la agencia reguladora *Food and Drug Administration* (FDA) para pacientes adultos con LES activo, autoanticuerpos positivo, que se encuentre recibiendo terapia estándar. En la etiqueta se menciona una limitación de uso bajo la cual belimumab no está recomendada en combinación con otros agentes biológicos o ciclofosfamida intravenosa. Adicionalmente, resaltan que la eficacia de belimumab no ha sido evaluada en pacientes con nefritis lúpica activa severa o lupus activo severo del sistema nervioso central. Cabe mencionar también que dentro de las advertencias y precauciones se menciona que se reportaron más muertes en el grupo que recibió belimumab, en comparación con placebo, durante los ensayos clínicos controlados.

La agencia reguladora europea (EMA, por sus siglas en inglés *European Medicines Agency*), también ha aprobado la comercialización de belimumab en la Unión Europea desde el 2011 como terapia complementaria en el tratamiento de pacientes adultos con LES activo, autoanticuerpos positivo y con un alto grado de actividad de la enfermedad a pesar de encontrarse recibiendo tratamiento.

En el Perú, belimumab (Benlysta®) cuenta con registro sanitario por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) hasta el 2020, y es comercializado por GlaxoSmithKline Perú S.A.C (Tabla N°1). El precio de belimumab



400 mg, de acuerdo con el observatorio de precios de DIGEMID, es de S/ 1,305. La dosis solicitada es de 10 mg/kg cada dos semanas el primer mes y luego cada 4 semanas. Dada esta dosis, para una persona entre 41 y 80 kg, se requieren 2 viales de 400 mg, mientras que para una persona entre 81 y 100 kg se requieren 3 viales de 400 mg por lo que el costo anual del tratamiento para una persona entre 41 y 100 kg se encontraría entre S/ 33,930 y S/ 50,895. Cabe mencionar que el tratamiento es crónico, es decir, usado de forma permanente para mantener controlada la enfermedad, y que se trata de tratamiento complementario, lo que quiere decir que se adicionaría al esquema de base, el cual está compuesto de antimalaricos y corticoides.



**Tabla N°1. Registro Sanitario del compuesto activo belimumab**

Código	Nombre	Concentración	Forma farmacéutica	Precio <sup>1</sup>
BE00996	BENLYSTA	120 mg	Polvo concentrado para solución para perfusión	S/ 391.00
BE01016	BENLYSTA	120 mg	Polvo concentrado para solución para perfusión	S/ 391.00
BE00997	BENLYSTA	400 mg	Polvo concentrado para solución para perfusión	S/ 1305.00
BE01017	BENLYSTA®	400 mg	Polvo concentrado para solución para perfusión	S/ 1305.00

<sup>1</sup>Fuente: observatorio de precios de DIGEMID





### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de literatura publicada sobre belimumab en el tratamiento de LES en las bases de datos: Medline y Tripdatabase. Adicionalmente, se realizaron búsquedas en los portales web de entidades que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica generales y específicas a LES: *The Cochrane Library*, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Reino Unido, *American College of Rheumatology* (ACR), *European League Against Rheumatism* (EULAR), and *The British Society for Rheumatology* (BSR).



#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que permita responder a la pregunta PICO, se utilizó el motor de búsqueda Pubmed y los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH<sup>1</sup> y términos generales de lenguaje libre.

**Población de interés:** "Systemic lupus erythematosus" (término MeSH), Systemic lupus erythematosus (término general).

**Intervención:** "belimumab" (supplementary concept), "belimumab" (término general).

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección.

Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

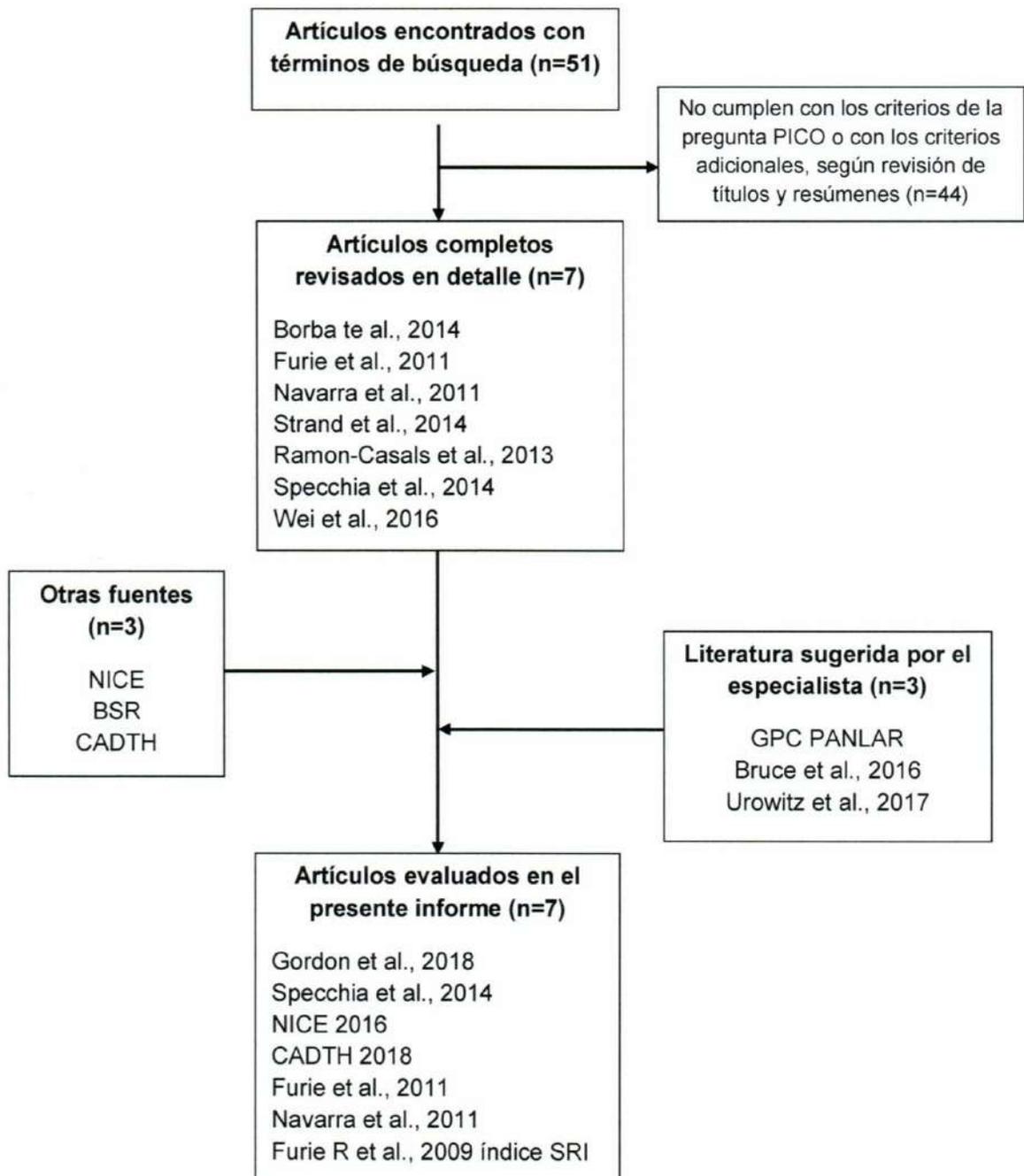
#### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o metaanálisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo. Finalmente, se eligieron las GPC más actualizadas.

<sup>1</sup>Término MeSH: acrónimo de Medical Subject Headings, que es el nombre del vocabulario terminológico controlado de la Librería Nacional de Medicina de los Estados Unidos que se utiliza para indizar artículos en PubMed.

#### IV. RESULTADOS

##### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA





## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

### Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- **Caroline Gordon et al., 2018** *“The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults”* (Gordon et al. 2018).

Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- **Ramos-Casals et al., 2013** *“[Recommendations on the use of belimumab in systemic lupus erythematosus. GEAS-SEMI Clinical Practice Guide]”* (Ramos-Casals et al. 2013). No fue incluido porque no evalúa los tratamientos para LES, sino que emite recomendaciones para el uso de belimumab.
- **Bertsias et al., 2008** *“EULAR recommendations for the management of systemic lupus Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics”* (G. Bertsias et al. 2008). No ha sido incluida por haber sido publicada antes de los ECA de fase III de belimumab.
- **Bertsias et al., 2010** *“EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs”* (G. K. Bertsias et al. 2010). No fue incluida por tratar únicamente el compromiso neuropsiquiátrico del lupus y no lupus eritematoso sistémico, y por haber sido publicada antes de los ECA de fase III de belimumab.



### Evaluación de tecnologías sanitarias

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- **Specchia et al., 2014** *“Health technology assessment of belimumab: a new monoclonal antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus”* (Specchia et al. 2014).
- **National institute for Health and Care Excellence 2016** *“Belimumab for treating active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus”*.
- **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2012** *“Common drug review: Belimumab for systemic lupus erythematosus”*.
- **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2018** *“Belimumab treatment for adults with systemic lupus erythematosus: a review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines”*.



## Revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis

### Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- **Wei et al., 2016 “Efficacy and Safety of Belimumab Plus Standard Therapy in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-analysis”** (Wei et al. 2016). No fue incluido porque se centra únicamente en el desenlace systemic lupus erythematosus responder index (SRI) como desenlace de eficacia, que no fue considerado en la pregunta PICO.
- **Marcondes y Scheinberg 2018 “Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: An evidence based review of its place in therapy”** (Marcondes and Scheinberg 2018). No se incluyó por tratarse de una RS sin MA, cuyo objetivo fue brindar información adicional sobre el uso de belimumab “en el mundo real” y no en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados, como se busca de acuerdo con los criterios de elegibilidad del dictamen. De todos modos, se han revisado los estudios incluidos en la RS en búsqueda de bibliografía adicional que deba ser tomada en consideración para el dictamen.
- **Tesar et al., 2017 “Belimumab in the management of systemic lupus erythematosus - an update”** (Tesar and Hruskova 2017). No se incluyó por tratarse de una RS sin MA que abarca no solo ECA, sino también estudios observacionales y “del mundo real”. De todos modos, se han revisados los estudios incluidos en la RS en búsqueda de bibliografía adicional que deba ser tomada en consideración para el dictamen.
- **Sciascia et al., 2017 “Efficacy of belimumab on renal outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review”** (Sciascia et al. 2017). No se incluyó por tratarse de una RS sin MA, que consideró únicamente desenlaces de compromiso renal de LES, cuando el objetivo del dictamen se refiere a la eficacia de belimumab en cualquier manifestación de LES. De todos modos, se han revisado los estudios incluidos en la RS en búsqueda de bibliografía adicional que deba ser tomada en consideración para el dictamen.



## Ensayos clínicos aleatorizados de fase III

### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- **Navarra et al., 2011 “Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial”** (Navarra et al. 2011).
- **Furie 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”** (Richard Furie et al. 2011).



Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- **Strand et al., 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”** (Strand et al. 2014). Se trata de un análisis *post-hoc* de los componentes de la herramienta SF-36, que no brinda resultados adicionales de relevancia, ya que los resultados globales de calidad de vida fueron publicados en los ECA incluidos en el presente dictamen.
- **Stohl et al., 2017 “Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study”** (Stohl et al. 2017). No fue incluido por tratarse de la evaluación de belimumab subcutáneo, mientras que el medicamento solicitado es belimumab endovenoso.



**Literatura sugerida por el especialista**

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- **Pons-Estel B et al., “First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR)” 2018** (Pons-Estel et al. 2018)
- **Bruce IN et al., “Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care” 2016** (Bruce et al. 2016)



Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- **Ohsfeldt R et al., “A propensity score-matched study of organ damage in patients with Systemic Lupus Erythematosus from the BLISS long-term extension trials versus the Toronto Lupus cohort: A post-hoc longitudinal analysis.** No fue incluido ya que, en ausencia del artículo en texto completo, no es posible realizar una valoración objetiva de su calidad.

**Evidencia adicional sobre el índice SRI**

- **Furie R et al., “Novel Evidence-Based Systemic Lupus Erythematosus Responder Index” 2009**(R. A. Furie et al. 2009)
- **Furie R et al., “Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Responder Index response is associated with global benefit for patients with SLE” 2018** (R. Furie et al. 2018)



## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

#### **Caroline Gordon et al 2018 “The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults” (Gordon et al. 2018)**

Esta GPC tuvo como objetivo presentar recomendaciones para el manejo de pacientes adultos con lupus en el Reino Unido, abarcando diagnóstico, evaluación y monitoreo de la condición, y el tratamiento de lupus activa leve, moderada y severa. Las recomendaciones surgieron de una revisión sistemática de la literatura disponible en inglés hasta junio del 2015 en las bases de MEDLINE (PubMed) y Cochrane, complementada con la opinión de expertos y acuerdos por consenso. El equipo desarrollador de la GPC fue un grupo multidisciplinario establecido por BSR, el cual consistió en académicos, asesores en reumatología y nefrología, aprendices de nefrología, un médico general, una enfermera especializada, un representante de pacientes y un miembro laico. Este equipo siguió el protocolo de guías de BSR (metodología RCP, SIGN y AGREE II) y los procedimientos operativos estandarizados de EULAR en el desarrollo de la guía.

Para el manejo de LES moderado refractario a tratamiento convencional la guía indica que se puede considerar belimumab (Nivel de evidencia 1+<sup>2</sup>, Grado de recomendación B<sup>3</sup>) o rituximab (Nivel de evidencia 2+<sup>4</sup>, Grado de recomendación C<sup>5</sup>); la fuerza de la concordancia entre los miembros del panel fue de 98 %. La evidencia que respalda la recomendación sobre el uso de belimumab en la población de pacientes con LES moderado refractario a tratamiento convencional corresponde a dos ECA de fase III (BLISS-76 y BLISS-52) en pacientes con lupus seropositivo moderado a severo, principalmente con compromiso musculoesquelético y/o cutáneo, ya que los estudios excluyeron LES neuropsiquiátrico o renal activo (Navarra et al. 2011; Richard Furie et al. 2011). Dichos estudios se encuentran descritos y analizados al detalle más adelante en el presente documento.

Para el manejo de LES severo la GPC menciona que se puede considerar belimumab (Nivel de evidencia 1+<sup>2</sup>, Grado de recomendación B<sup>3</sup>), o rituximab (Nivel de evidencia 2+<sup>4</sup>, Grado de recomendación C<sup>5</sup>) en una modalidad de caso-por-caso, en pacientes que no han respondido a tratamiento con otros inmunosupresores, ya sea por ineficacia o por intolerancia; la fuerza de la concordancia entre los miembros del panel fue de 98%.

<sup>2</sup>El nivel de evidencia 1+ de la metodología SIGN corresponde a meta-análisis y revisiones sistemáticas de ECA bien realizadas, o ECA con bajo riesgo de sesgo.

<sup>3</sup>El grado de recomendación B de la metodología SIGN corresponde a un cuerpo de evidencia que incluya estudios categorizados como nivel de evidencia 2++ directamente aplicable a la población de interés y que demuestre consistencia global de los resultados, o evidencia extrapolada de estudios categorizados como nivel de evidencia 1++ o 1+.

<sup>4</sup>El nivel de evidencia 2+ corresponde a estudios caso-control o cohorte bien realizados y con bajo riesgo de confusión, sesgo, o azar, y con una probabilidad moderada de que la relación sea causal.

<sup>5</sup>El grado de recomendación C corresponde a un cuerpo de evidencia que incluya estudios categorizados como nivel de evidencia 2+ directamente aplicable a la población de interés y que demuestre consistencia global de los resultados, o evidencia extrapolada de estudios clasificados como nivel de evidencia 2++.





Adicionalmente, mencionan que se debe considerar inmunoglobulina intravenosa (Nivel de evidencia 2-<sup>6</sup>, Grado de recomendación D<sup>7</sup>) y plasmaferesis (Nivel de evidencia 3<sup>8</sup>, Grado de recomendación D<sup>7</sup>) en los casos de pacientes con citopenias refractarias o púrpura trombocitopenica trombótica (PTT) (Nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación B), deterioro rápido del estado confusional agudo y la variante catastrófica del síndrome antifosfolípico (APS, por sus siglas en inglés); la fuerza de la concordancia entre los miembros del panel fue de 93%. La evidencia que respalda la recomendación sobre el uso de belimumab en el tratamiento de lupus severo es la misma mencionada para el tratamiento de lupus moderado. Cabe mencionar que, de acuerdo con los especialistas, el uso de inmunoglobulina intravenosa y plasmaferesis se da como una solución temporal a un episodio agudo; sin embargo, no es una alternativa de tratamiento crónico o de mantenimiento.



De relevancia para la pregunta PICO del presente dictamen preliminar se tiene que 1) La GPC recomienda belimumab como una alternativa a considerar en pacientes con LES moderado refractario a tratamiento convencional, y en pacientes con LES severo en una modalidad de caso por caso en aquellos refractarios a tratamiento convencional; 2) La evidencia que respalda las recomendaciones tanto en LES moderado como severo refractario a tratamiento convencional corresponde a los mismos dos ECA de fase III graduados como de alto nivel (BLISS-76 y BLISS-52), los cuales a su vez son incluidos en el presente dictamen preliminar como parte de la evidencia central; 3) Las recomendaciones responden a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar en la medida en que recomiendan el medicamento solicitado en la población de pacientes con LES moderado a severo refractario a tratamiento convencional en una modalidad caso-por-caso, y no como recomendación general. Esto refleja la incertidumbre con respecto a la eficacia de belimumab en la población con enfermedad severa. Con respecto a ello, cabe mencionar también que, los ECA que respaldan las recomendaciones han incluido principalmente a pacientes con compromiso musculoesquelético y/o cutáneo, mientras que se excluyeron aquellos con LES neuropsiquiátrico o renal activo.



<sup>6</sup>El nivel de evidencia 2- corresponde a estudios caso-control o de cohorte con un alto riesgo de sesgo, confusión, o azar, y un riesgo significativo de que la relación no sea causal.

<sup>7</sup>El grado de recomendación D corresponde a evidencia categorizada como de nivel 3 o 4, o evidencia extrapolada de estudios categorizados como 2+.

<sup>8</sup>El nivel de evidencia 3 corresponde a estudios no-analíticos, como series de casos y reporte de casos.



## ii. EVALUACIÓN DE TEGNOLOGÍAS SANITARIAS

**National Institute for Health and Care Excellence “Belimumab for treating active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus” 2016** (National Institute for Health and Care Excellence 2016)

Los elaboradores de la ETS de NICE recomiendan el uso de belimumab como una alternativa de tratamiento complementario a tratamiento convencional en pacientes con LES activo autoanticuerpo positivo solo si se cumple con las siguientes condiciones:

- Existe evidencia serológica de actividad de la enfermedad, definida como prueba positiva para anticuerpo anti-ADN de doble cadena y complemento bajo, y puntaje SELENA-SLEDAI mayor o igual a 10 a pesar de tratamiento estándar.
- El tratamiento con belimumab por más de 24 semanas se dé únicamente si el puntaje SELENA-SLEDAI ha mejorado en por lo menos 4 puntos.
- La compañía provee belimumab con un descuento en el precio.
- Se debe cumplir con el acuerdo de acceso regulado, en el cual se describen las responsabilidades con relación a investigaciones futuras, recolección de data, monitoreo, y elegibilidad y consentimiento del paciente.



La evidencia empleada en la ETS corresponde a dos ensayos clínicos aleatorizados de fase III, doble ciego, controlados por placebo: BLISS-52 (n=865) y BLISS-76 (n=819). Ambos estudios se encuentran descritos y analizados más adelante en el presente documento. Cabe mencionar que, la aplicación enviada por la compañía comercializadora para ser evaluada por NICE se centró en un sub-grupo de pacientes con alta actividad de la enfermedad dentro de los estudios mencionados, en línea con la autorización de comercialización de la EMA. Ello hace que la información de eficacia utilizada en la ETS no sea la de la población de los estudios, la cual incluye a pacientes con LES activa a pesar de tratamiento convencional, sino únicamente al sub-grupo con alta actividad de la enfermedad.



Con respecto a la evidencia, el comité evaluador de NICE concluyó que existe aún incertidumbre con respecto a la costo-efectividad del uso de belimumab en el Reino Unido. Esto se basa principalmente porque existe incertidumbre sobre aspectos del modelamiento en el análisis de costo-efectividad, que podrían llevar a una sobreestimación del efecto de belimumab y las ganancias en sobrevida, y una mala estimación de los ICER (Incremental cost-effectiveness ratio). Adicionalmente, concluyen que existe cierta evidencia de efectividad clínica de belimumab, en comparación con terapia estándar. Sin embargo, se observaron inconsistencias entre los estudios BLISS-52 y BLISS-76 en cuanto a la eficacia del tratamiento, evaluada a través de tasas de respuesta, donde se observan mejorías estadísticamente significativas asociadas al tratamiento con belimumab a la semana 52, pero la significancia estadística ya no se observa a la semana 76. Esto se reporta también para



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018  
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE BELIMUMAB EN EL TRATAMIENTO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO MODERADO A SEVERO, REFRACTARIO A TRATAMIENTO CONVENCIONAL

la calidad de vida. Asimismo, esta ETS indica que existe incertidumbre con respecto al rango de manifestaciones de LES para las cuales belimumab muestra beneficio, siendo que ambos estudios BLISS incluyeron principalmente pacientes con compromiso musculoesquelético y cutáneo, mientras que otros compromisos como el hematológico se encontraron en pequeñas proporciones (aprox. 13 %), y excluyeron aquellos con compromiso renal o neuropsiquiátrico. Por lo mencionado, si bien NICE recomienda el uso de belimumab como una alternativa en pacientes con LES en el Reino Unido según las condiciones mencionadas, esta recomendación es condicional a la realización de estudios de "vida real" en dicho país que brinden mayor información con respecto a la eficacia y seguridad del fármaco. Estos estudios adicionales deben considerar las variables que han mostrado resultados contradictorios entre los estudios y la práctica clínica como la tasa de discontinuación, el tiempo de uso del medicamento, las características de la población, entre otras. Adicionalmente, la recomendación es condicional a un descuento confidencial al precio del medicamento ofrecido por la compañía comercializadora.



**Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2012 "Common drug review: Belimumab for systemic lupus erythematosus"** (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2011)

En el 2012 el comité que realiza las revisiones de drogas comunes (CDR, por sus siglas en inglés) para el sistema de salud canadiense decide no recomendar el financiamiento de belimumab en Canadá. Esta decisión por parte del CDR se debió principalmente a que las diferencias estadísticamente significativas en las tasas de respuesta a las 52 semanas entre los pacientes que recibieron belimumab y aquellos que recibieron placebo en el ensayo BLISS-52 en términos del desenlace principal de los ensayos (SRI) no se mantuvieron a las 76 semanas de seguimiento reportadas en el ensayo BLISS-76. Adicionalmente, este reporte del 2012 concluyó que el costo incremental por QALY (Quality-adjusted life years) podría ser mayor al monto estimado por la compañía fabricante del fármaco.



**Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health "Belimumab treatment for adults with systemic lupus erythematosus: A review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines" (Rapid response) 2018** (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2018)

Esta revisión por parte de CADTH tuvo como objetivo reevaluar el beneficio clínico y la costo-efectividad de belimumab en el tratamiento de LES en el contexto canadiense, luego de que la CDR no recomendara su financiamiento en el 2012. La revisión de este año (2018) busca entonces determinar el beneficio clínico y la costo-efectividad de belimumab en LES a la luz de nueva evidencia que ha surgido desde la decisión del 2012.



Los elaboradores de esta revisión actualizada concluyen que, basándose en la evidencia actual proveniente de tres RS (Oon et al. 2018; Shamliyan and Dospinescu 2017; Sciascia et al. 2017) y cuatro ECA (Zhang et al. 2018; Yamada et al. 2013; Doria et al. 2018; Stohl et al. 2017) de calidad moderada a buena, el potencial impacto de belimumab podría ser positivo; sin embargo, la efectividad clínica y la costo-efectividad aún se mantienen inciertas, particularmente para los pacientes con LES leve a moderada y para momentos del tiempo posteriores a las 52 semanas. Así, este reporte no tiene ninguna conclusión categórica con respecto a si belimumab debería ser financiando por el sistema de salud canadiense, únicamente reafirma lo mencionado en el reporte del 2012 con respecto a la ausencia de efectividad clínica a la semana 76 y la incertidumbre con respecto a la costo-efectividad, que fueron las razones por las cuales no se aprobó el uso del fármaco en ese año, a pesar de la nueva evidencia incluida, correspondiente a ECAs del uso de belimumab subcutáneo. Estos estudios no han sido incluidos en el presente dictamen preliminar por estudiar la vía de administración subcutánea en lugar de endovenosa, que es la vía disponible en nuestro contexto.



**Specchia et al “Health Technology Assessment of belimumab: a new monoclonal antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus” 2014 (Specchia et al. 2014)**

El objetivo de la ETS fue evaluar el valor del uso de belimumab en el tratamiento de pacientes con LES en el contexto italiano. Los autores de la ETS son un grupo de especialistas en reumatología y salud pública de diferentes instituciones italianas, incluido un empleado de GlaxoSmithKline, la compañía comercializadora de belimumab. Estos concluyen que, considerando los costos en Italia y la evidencia proveniente de ECA calificados como de calidad moderada a buena, la introducción de belimumab es costo-efectiva en el contexto italiano y por lo tanto lo recomiendan para el tratamiento de pacientes con LES con alta actividad de la enfermedad a pesar de tratamiento convencional.



La evidencia utilizada en la ETS corresponde a los ensayos de fase I, II y III del uso de belimumab, así como un análisis de data combinada de los ECA de fase III descritos posteriormente en el presente dictamen (i.e. BLISS-52 y BLISS-76). Cabe mencionar que para la ETS se emplearon desenlaces únicamente hasta la semana 52, cuando se cuenta con data hasta la semana 76; no se explicita el motivo de esta decisión. Esto llama la atención ya que, como se verá más adelante, los resultados de los ECA se contradicen para la variable principal de interés del estudio entre la semana 52 y la semana 76. En este sentido, el uso de data solo hasta la semana 52 puede llevar a conclusiones equivocadas con respecto a la costo-efectividad del medicamento, lo cual resta confiabilidad en las conclusiones de la ETS. A ello se suma el que entre los autores se encuentre un empleado de la compañía comercializadora. Finalmente, hay que tener en cuenta que la ETS en cuestión evalúa la costo-efectividad de belimumab en el



contexto italiano, es decir, considerando los costos de belimumab en dicho país, lo cual no necesariamente es aplicable a nuestro contexto.

### iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Se identificaron dos ECA de fase III controlados por placebo que evaluaron poblaciones con LES hasta la semana 52, y uno muestra resultados también a la semana 76. Estos resultados se muestran en las Tablas N°2 y N°3 del material suplementario.



**Navarra et al., “Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial” 2011 (Navarra et al. 2011)**

Ensayo clínico aleatorizado y controlado de fase III llevado a cabo en pacientes adultos ( $\geq 18$  años) con LES activo moderado a severo de 90 centros en 13 países de Latinoamérica (incluyendo Perú), Asia y Europa del este. Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1:1 a recibir placebo, belimumab 1 mg/kg o belimumab 10 mg/kg por 52 semanas (BLISS-52). Tanto los participantes como los investigadores, coordinadores y sponsors mantuvieron el ciego a la asignación durante la administración del medicamento hasta que se cerró la base de datos.



Los desenlaces de eficacia evaluados y de interés para el presente dictamen fueron los índices de actividad SELENA-SLEDAI y BILAG, y la calidad de vida medida a través de la encuesta SF-36 (desenlaces secundarios del estudio). Además, se evaluaron los eventos adversos, incluyendo mortalidad. No se evaluó la sobrevida global ni las secuelas orgánicas. El desenlace de eficacia primario para este ECA fue el SRI, el cual no fue considerado de interés dentro de los desenlaces de la pregunta PICO del presente dictamen; sin embargo, se ha hecho una evaluación de su relevancia más adelante y se presentan los resultados aquí.

Con respecto a la metodología del estudio, es importante mencionar que al realizarse múltiples comparaciones (se reportan 54 comparaciones) por la evaluación de múltiples desenlaces, y dado que no se especifica el uso de un modelo jerárquico entorno a la multiplicidad de desenlaces, es necesario llevar a cabo una corrección del alfa con la finalidad de evitar el error tipo 1. Es así que, el alfa ajustado mediante el método de Bonferroni para evaluar la significancia estadística en cuanto a las variables de eficacia del ensayo es de 0.00092.

Además, se debe considerar que el SRI, si bien es la variable principal de los ensayos BLISS, no fue considerada por los especialistas como un desenlace de relevancia clínica en la validación de la pregunta PICO, por lo cual, desde la perspectiva de la evaluación de tecnología en cuestión, los desenlaces principales son los descritos en la pregunta PICO (i.e. SLEDAI/BILAG/MEXLEDAI, SG, mortalidad, calidad de vida, secuela



orgánica y eventos adversos) y no el SRI. Siguiendo lo estipulado en la pregunta PICO entonces, el IETSI debe tomar cada una de estas variables como principal, y dadas las múltiples comparaciones y considerando que no hay un análisis jerárquico que considere a ninguna de dichas variables como principal, se debe llevar a cabo la corrección del alfa correspondiente para toda la gama de pruebas de hipótesis que se llevaron a cabo.



Adicionalmente, el ensayo explicita un análisis jerárquico (i.e. "step-down") en el plan de análisis para el desenlace principal del estudio (i.e. SRI) únicamente para controlar por múltiples comparaciones dadas por la presencia de tres brazos de estudio, donde dos brazos corresponden a la intervención con belimumab en dos dosis diferentes y el tercero a placebo. Es decir, para corregir multiplicidad por múltiples brazos, pero no por múltiples desenlaces. No obstante, esta aproximación lleva a romper la aleatorización. Esto debido a que, dado que la asignación aleatoria a placebo, belimumab 1mg/kg o belimumab 10 mg/kg se llevó a cabo en una proporción 1:1:1, el análisis estadístico debió realizarse con un ANOVA. Sin embargo, el estudio lo que realiza es un método jerárquico que analiza de manera independiente primero la comparación belimumab 10 mg/kg vs placebo y luego, al observarse significancia estadística, la comparación belimumab 1 mg/kg vs placebo. Este proceder naturalmente rompe la aleatorización y el ensayo queda sujeto a los sesgos propios de un análisis por subgrupo sin asignación aleatoria. A pesar de no mencionarlo explícitamente en la sección metodológica del estudio, los autores reconocen esta ruptura de la aleatorización al especificar un análisis multivariado del desenlace primario del estudio, donde se corrige por los valores basales de las variables utilizadas para la aleatorización estratificada en un intento por controlar el sesgo y el efecto de las variables de confusión. Debido a esta ruptura de la aleatorización, y a pesar de la corrección en el modelo multivariado, la validez interna del ensayo se ve afectada, con lo que cualquier resultado de eficacia reportado en el estudio no podría ser atribuible con solvencia al uso de belimumab.



## SELENA-SLEDAI

Se considera como clínicamente relevante la reducción de al menos 4 puntos en el SELENA-SLEDAI, por lo que el desenlace evaluado es el porcentaje de pacientes que logran dicha reducción. Así, se reportó un efecto a favor de belimumab 10 mg/kg, en comparación con placebo, sobre este parámetro a la semana 52 (OR=1.17; IC95 %: 1.21-2.41, p=0.0024). Sin embargo, al realizar la corrección del alfa por múltiples comparaciones, el valor del alfa para considerar la diferencia como estadísticamente significativa es 0.00092, por lo que la asociación reportada no es estadísticamente significativa, indicando que belimumab no es mejor que placebo en cuanto a la eficacia evaluada con el índice SELENA-SLEDAI. Estos resultados concuerdan con los del ECA fase II de belimumab (Wallace et al. 2009). Adicionalmente, dado que esta comparación excluye a los pacientes aleatorizados al grupo belimumab 1 mg/kg, se trata de un análisis por sub-grupo el cual implica una ruptura de la aleatorización que no permite atribuir ningún resultado observado al uso de belimumab.

## BILAG

- No empeoramiento en BILAG a la semana 52  
El estudio reporta un efecto de magnitud positiva a favor de belimumab 10 mg/kg, en comparación con placebo, a la semana 52 (OR=1.62; IC95 %: 1.09-2.42; p=0.0181), aunque aplicando la corrección del alfa, esta asociación no es estadísticamente significativa.
- Nuevo BILAG 1A o 2B  
Se reporta un efecto a favor de belimumab 10 mg/kg, en comparación con placebo, a la semana 52 (OR=0.58; IC95 %: 0.41-0.81; p=0.0016), aunque esta no es estadísticamente significativa al aplicar la corrección del alfa.
- Nuevo BILAG 1A  
Se observa un efecto estadísticamente significativo a favor de belimumab, en comparación con placebo a la semana 52 y luego de aplicar la corrección del alfa (OR=0.45; IC95 %: 0.28-0.70; p=0.0004).

## Sobrevida global

El ECA no evaluó la sobrevida global.

## Mortalidad

No reporta análisis de mortalidad

## Calidad de vida (encuesta SF-36)

A la semana 52, el ECA reporta una mayor media de cambio en el puntaje SF-36 con respecto al inicio del tratamiento en el grupo que recibió belimumab 10 mg/kg, en comparación con placebo (4.19 vs 2.84, diferencia media: 1.35, IC95 %: 0.17-2.54; p=0.0247). Sin embargo, al utilizar la corrección del alfa, la asociación no es estadísticamente significativa. Además, con respecto a este desenlace cabe resaltar que el estudio no evalúa la proporción de pacientes que logró una diferencia mínima clínicamente relevante en el puntaje SF-36, probablemente por la ausencia de un punto de corte específico para LES.

## Secuelas orgánicas

El ECA no evaluó secuelas orgánicas



## Eventos adversos

Se calcularon los estimados (OR) para los desenlaces de al menos un evento adverso y al menos un evento adverso serio a partir de las frecuencias reportadas en el ensayo, ya que estos estimados no fueron reportados en el artículo.

Por un lado, se observaron frecuencias muy similares de ocurrencia de al menos un evento adverso entre los grupos de estudio (91.6 % vs 91.75, OR=1.01). Por el contrario, la frecuencia de al menos un evento adverso serio fue de mayor magnitud en el grupo que recibió belimumab, en comparación con el grupo placebo (14.1% (41/290) y 12.5 % (26/287), respectivamente). Aunque esta diferencia respecto a eventos adversos serios no alcanzó la significancia estadística, quizás por un tema de poder estadístico, llama la atención la magnitud de la asociación (OR=1.65, IC95 %: 0.95-2.90, p=0.0569).



## SRI

A manera de información adicional, se valoran también los resultados para el desenlace primario del ensayo (SRI), aunque este no haya sido considerado de relevancia dentro de los desenlaces de la pregunta PICO. Así, el ensayo reporta una mayor proporción de pacientes con respuesta SRI en el grupo que recibió belimumab 10 mg/kg, en comparación con placebo a la semana 52 (58 % (167/290) vs 44 % (125/287), respectivamente), donde el OR fue de 1.83 (IC95 %: 1.30-2.59) y estadísticamente significativo (p=0.0006) aun aplicando la corrección del alfa.



Con respecto al SRI es importante mencionar que, a la fecha, no se ha identificado un estudio que muestre la validez de este desenlace como variable de evaluación de respuesta al tratamiento. Por lo que su relevancia clínica es aún incierta. En línea con ello, los especialistas no lo consideraron como un desenlace a considerar entre los desenlaces de la pregunta PICO.

Cabe resaltar nuevamente con respecto a los resultados del ensayo descritos, que para los análisis de comparación entre belimumab 10 mg/kg vs placebo no se empleó a toda la población aleatorizada. Específicamente, para estos análisis no se considera el grupo que fue asignado aleatoriamente a recibir belimumab 1 mg/kg (un tercio de la población del estudio). Esto lleva a la ruptura de la aleatorización, afectando la validez interna, por lo que cualquier resultado de eficacia del ensayo no podría ser atribuible con solvencia al uso de belimumab.

**Furie et al., "A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus" 2011 (Richard Furie et al. 2011)**

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, multicéntrico realizado en pacientes con LES principalmente de América del Norte y Europa durante 76



semanas (BLISS-76). Este ensayo contó los mismos criterios de inclusión y exclusión, así como el diseño del BLISS-52, incluyendo el mismo desenlace principal y desenlaces secundarios. Por lo que la valoración de estos factores es la misma que la descrita anteriormente. No obstante, a diferencia del BLISS-56 en este ECA hubo un seguimiento mayor, de 76 semanas, aunque el desenlace primario es el SRI a la semana 52.

Dado que tanto el BLISS-52 como el BLISS-76 son ensayos gemelos con la misma metodología, se aplica para el BLISS-76 el análisis explicitado para el BLISS-52. En este caso se llevan a cabo 60 comparaciones, para lo cual el ajuste del alfa indica un nivel de significancia de 0.00083.

### SELENA-SLEDAI

Se reporta solo a la semana 52. Así, se reportó un efecto a favor de belimumab 10 mg/kg sobre el índice SELENA-SLEDAI a la semana 52 (OR=1.63; IC95 %: 1.15-2.32,  $p=0.0063$ ). Sin embargo, al realizar la corrección del alfa la asociación reportada no es estadísticamente significativa, indicando una vez más que belimumab no muestra ser mejor que placebo en cuanto a la eficacia evaluada con el índice SELENA-SLEDAI. Adicionalmente, como se mencionó en el análisis del BLISS-52, el haber evaluado independientemente la comparación belimumab 10 mg/kg vs placebo, y luego belimumab 1 mg/kg vs placebo, dada la aleatorización 1:1:1, implica un análisis por sub-grupo que rompe la aleatorización, lo que afecta la validez interna del estudio.

### BILAG

- No empeoramiento en BILAG a la semana 52  
El estudio no reporta el OR para este parámetro, se observa únicamente proporciones similares en el grupo con belimumab (69.2 %) y el grupo placebo (65.5 %), y los investigadores lo reportan como no significativo.
- No empeoramiento en BILAG a la semana 76  
Nuevamente el estudio no reporta el OR para este parámetro, se observa proporciones similares en el grupo con belimumab (63.54 %) y el grupo placebo (58.9 %), y los investigadores lo reportan como no significativo.

### Sobrevida global

El ECA no evaluó la sobrevida global.

### Mortalidad

No reporta análisis de mortalidad





### Calidad de vida

A la semana 76, el ECA reporta mejorías en el puntaje SF-36 de 3.95 en el grupo que recibió belimumab y 3.37 en el grupo que recibió placebo, aunque no indica si la diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa, como sí lo hace para las diferencias en el componente físico del puntaje SF-26 (PCS, por sus siglas en inglés) a la semana 52 ( $p=0.012$ , en línea con el ECA BLISS-56). Nuevamente, al estar sujetas a la corrección del alfa, se concluye que no se observa un efecto estadísticamente significativo del uso de belimumab 10 mg/kg sobre la calidad de vida.



### Secuelas orgánicas

El ECA no evaluó secuelas orgánicas.

### Eventos adversos

Al igual que para el BLISS-52, se calcularon los estimados (OR) para los desenlaces de al menos un evento adverso y al menos un evento adverso serio a partir de las frecuencias reportadas en el ensayo, ya que estos estimados no fueron reportados en el artículo.



Por un lado, se observaron frecuencias muy similares de ocurrencia de al menos un evento adverso entre los grupos de estudio (92 % vs 92.7 %,  $OR=1.1$ ). Por otro lado, la frecuencia de al menos un evento adverso serio fue de mayor magnitud en el grupo que recibió belimumab, en comparación con el grupo placebo (22.3 % (61/273) y 19.6 % (54/275), respectivamente), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $OR=1.17$ ,  $IC95\%: 0.76-1.81$ ,  $p=0.4363$ ).

### SRI

Al igual que para el ensayo BLISS-52, se presenta a continuación los resultados del desenlace primario del ensayo BLISS-76 (SRI) a manera de información adicional, aunque este no se encuentre dentro de los desenlaces de la pregunta PICO que son los identificados como aquellos de relevancia clínica. En estos resultados, los OR y los intervalos de confianza no fueron reportados en el artículo, por lo que se presentan los calculados por el equipo técnico.

A la semana 52, el ECA reporta una mayor proporción de pacientes que presentaron respuesta SRI en el grupo con belimumab 10 mg/kg vs placebo (43.2 % vs 33.5 %, respectivamente), donde el OR fue de 1.54 ( $IC95\%: 1.08-2.19$ ); sin embargo, luego de aplicar la corrección del alfa, la asociación observada no fue estadísticamente significativa ( $p=0.0167$ ).

A la semana 76, el ECA reporta una proporción similar de pacientes con respuesta SRI en el grupo que recibió belimumab 10 mg/kg y el grupo placebo (38.5% vs 32.4%), donde

la asociación observada no fue estadísticamente significativa (OR=1.31; IC95 %: 0.92-1.87, p=0.1323).

De relevancia para la pregunta PICO: No se encontró que belimumab fuese consistentemente mejor que placebo para los desenlaces de eficacia evaluados en el ECA que fueran de relevancia para la pregunta PICO (SELENA-SLEDAI, BILAG, calidad de vida), ni a la semana 52 ni a la semana 76 de tratamiento. Además, hay ruptura de la aleatorización en el análisis, por lo que la validez interna del estudio se ve afectada. El análisis adicional de los eventos adversos muestra que, si bien no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias de EA y EAS entre los grupos, para ambos ECA (BLISS-52 y BLISS-76) la frecuencia de EAS en los pacientes que recibieron belimumab en el BLISS-52 fue de mayor magnitud que la del grupo que recibió placebo sugiriendo que es necesario prestar atención al perfil de seguridad de belimumab.

#### iv. LITERATURA SUGERIDA POR EL ESPECIALISTA

**Pons-Estel B et al., "First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR)" 2018 (Pons-Estel et al. 2018)**

Esta GPC ha sido desarrollada por GLADEL y PANLAR, organizaciones de estudio de lupus en Latino América, con la finalidad de brindar recomendaciones que consideren el contexto racial/étnico y el status socioeconómico en esta región. Los equipos de trabajo incluyeron especialistas en reumatología latinoamericanos y expertos en el sistema de desarrollo de recomendaciones GRADE. La GPC se dividió en nueve secciones de acuerdo a los órganos/sistemas afectados en LES: manifestaciones musculo-esqueléticas, manifestaciones cutáneas, manifestaciones del riñón adulto, manifestaciones cardiacas, manifestaciones pulmonares, manifestaciones neuropsiquiátricas, manifestaciones hematológicas, síndrome antifosfolípido, y nefritis lúpica de inicio en la infancia.

En este contexto, la GPC recomienda belimumab para:

- 1) Manifestaciones musculo-esqueléticas como una alternativa de tratamiento (adicional a terapia estándar) en pacientes cuya enfermedad se mantiene activa a pesar de haber recibido terapia estándar, al mismo nivel que metotrexato y leflunomida, y por encima del uso de otros inmunosupresores. La recomendación ha sido gradada como débil, y se basa en evidencia clasificada por los elaboradores de la guía como de calidad baja, correspondiente a un análisis de subgrupo no pre-especificado a partir de la data de los pacientes con compromiso musculo-esquelético de los ensayos BLISS-52 y BLISS-76



descritos anteriormente (Manzi et al. 2012). Los resultados del análisis por sub-grupo considerados para la recomendación, descritos en el material suplementario de la guía, muestran un RR=1.19 (IC95 %: 1.00-1.42) para el desenlace de mejoría en BILAG; un RR de 0.76 (IC95 %: 0.47-1.23) para cualquier empeoramiento en BILAG; un RR de 1.16 (IC95 %: 1.03-1.31) para cualquier mejora en el SELENA-SLEDAI; y un RR de 0.75 (IC95 %: 0.38-1.47) para cualquier empeoramiento en SELENA-SLEDAI (todas las evaluaciones se hicieron al año de seguimiento y considerando ambas dosis de belimumab). Se puede observar que tanto para cualquier mejora en BILAG como para cualquier mejora en SLEDAI el intervalo de confianza del estimado se encuentra en el valor nulo (1) o muy cercano a este (1.03) y no se muestran los valores p. Además, la calidad de evidencia para estos desenlaces se clasificó como baja debido a la presencia de sesgo de atrición y a que no se alcanzó el tamaño muestral óptimo (por tratarse de un análisis por sub-grupo). Con respecto a esto, la conclusión de los elaboradores de la GPC fue que belimumab podría aumentar la mejoría en BILAG y SELENA-SLEDAI, y utilizaron esta evidencia como insumo para la recomendación débil a favor del medicamento en pacientes con compromiso musculoesquelético. En cuanto al empeoramiento de BILAG y SELENA-SLEDAI, se puede observar que ambos intervalos de confianza cruzan el valor nulo (1) y nuevamente no se muestran los valores p. Adicionalmente, la evidencia para estas variables se clasificó como baja debido a sesgo de atrición y a que los intervalos de confianza amplios incluyeron tanto beneficio como daño significativo. En base a ello, los elaboradores de la guía concluyeron que belimumab podría afectar ligeramente o no hacer ninguna diferencia en el riesgo de empeoramiento en BILAG o SELENA-SLEDAI. Dado el escaso o nulo beneficio encontrado con el uso de belimumab, los elaboradores de la GPC emiten una recomendación débil a su favor.

- 2) Manifestaciones cutáneas como una alternativa de tratamiento (adicional a terapia estándar) en pacientes cuya enfermedad se mantiene activa a pesar de haber recibido terapia estándar, al mismo nivel que metotrexato y leflunomida, y por encima del uso de otros inmunosupresores. La recomendación ha sido gradada como débil, y se basa en evidencia clasificada por los elaboradores de la guía como de calidad baja a moderada, correspondiente al mismo análisis de sub-grupo mencionado en el punto anterior pero tomando a la población con compromiso cutáneo (Manzi et al. 2012). En este caso se observó un RR de 1.41 (IC95 %: 1.12-1.77) para el mejoramiento en BILAG; un RR de 1.09 (IC95%: 0.68-1.74) para empeoramiento en BILAG; un RR de 1.32 (IC95 %: 1.12-1.57) para mejoramiento en SELENA-SLEDAI; y un RR de 1.02 (IC95 %: 0.54-1.92) para empeoramiento en SELENA-SLEDAI. En el caso de mejoramiento en BILAG y SELENA-SLEDAI, la evidencia ha sido graduada como de calidad moderada debido a que el intervalo de confianza amplio incluye tanto beneficio como daño significativo. A pesar de ello, la conclusión de los



elaboradores de la GPC es que belimumab probablemente aumenta la frecuencia de mejoría clínica. Por otro lado, en el caso de empeoramiento en BILAG o SELANA-SLEDAI, ambos RR se encuentran muy cercanos al valor nulo (1.09 y 1.02) indicando una ausencia de efecto de belimumab, y la calidad de la evidencia ha sido graduada como baja por la presencia de sesgo de atrición. A pesar de estos resultados, la conclusión de los elaboradores de la GPC es que belimumab podría reducir cualquier empeoramiento. En línea con estas opiniones, la GPC presenta una recomendación débil a favor de belimumab.



- 3) Manifestaciones cardiacas como una alternativa de tratamiento (adicional a terapia estándar) en pacientes con pericarditis aguda relacionada al lupus, aunque lo recomienda por debajo de terapia estándar más colchicina, y de terapia estándar más antiinflamatorios no esteroideos (AINE). La recomendación ha sido graduada como débil y se basa en evidencia de baja calidad, correspondiente al mismo análisis por sub-grupo considerado para los puntos anteriores, aunque tomando a la población con compromiso cardiovascular/respiratorio (Manzi et al. 2012), y adicionando un ECA de fase II (Wallace et al. 2009) para el análisis de eventos adversos. Los resultados del análisis por sub-grupo muestran un RR de 1.31 (IC95 %: 0.77-1.82) para mejoramiento en el dominio cardio-respiratorio de BILAG; un RR de 0.90 (IC95%: 0.62-1.42) para el mejoramiento en SELANA-SLEDAI; y un RR de 0.97 (IC95%: 0.79-1.20) para eventos adversos. En este caso no reportan los resultados de empeoramiento, no se indica la razón. En el caso de mejorías en BILAG, se observa que el intervalo de confianza cruza el valor nulo de no diferencia, y la evidencia para esta variable ha sido clasificada como de baja calidad por presentar riesgo de sesgo y porque el intervalo de confianza amplio incluye tanto beneficio como daño considerable. A pesar de lo mencionado, la conclusión por parte de los elaboradores de la GPC es que belimumab podría mejorar los síntomas cardio-respiratorios. En relación a las mejorías en SELANA-SELEDAI, se reporta también un intervalo de confianza que cruza el valor nulo, y la evidencia para este desenlace fue graduada como de baja calidad por los mismos motivos que la variable BILAG. En este caso la conclusión a la que llegan los elaboradores de la GPC es que belimumab probablemente tiene un efecto escaso o nulo sobre las mejorías en SELANA-SLEDAI. En cuanto a los eventos adversos, nuevamente el intervalo de confianza cruza el valor nulo de no diferencia, y la evidencia ha sido graduada como moderada debido a que el intervalo de confianza amplio incluye tanto beneficio como daño considerable. Con respecto a ello, los elaboradores de la GPC han concluido que belimumab probablemente tiene un efecto escaso o nulo sobre los eventos adversos. En base a todos los resultados mencionados, la GPC emite una recomendación débil a favor de belimumab, y por debajo de otras alternativas.





De relevancia para la pregunta PICO del presente dictamen se tiene que 1) La GPC recomienda belimumab en adición a terapia estándar como alternativa de tratamiento para las manifestaciones musculoesqueléticas, cutáneas y cardíacas, aunque en el caso de las manifestaciones cardíacas la GPC recomienda primero adicionar colchicina o AINE a la terapia estándar antes que belimumab. 2) En todos los casos las recomendaciones han sido graduadas como débiles y se basan en evidencia de calidad baja o de baja a moderada, correspondiente a un análisis de sub-grupo que muestran eficacia pobre o nula sobre las variables evaluadas, las cuales además no pueden ser atribuidas al uso de belimumab. 3) Las recomendaciones responden indirectamente a la pregunta PICO ya que se refiere a todos los pacientes con las manifestaciones mencionadas sin especificar la gravedad de la condición, mientras que la población de la pregunta PICO es de aquellos con enfermedad moderada a severa. Asimismo, belimumab es recomendado únicamente en los casos de manifestaciones musculoesqueléticas, cutáneas y cardíacas, mientras que la población de la pregunta PICO incluye a todos los pacientes con LES moderada a severa.

**Bruce IN et al., “Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care” 2016 (Bruce et al. 2016)**



El artículo presenta resultados de un análisis de datos agregados de dos estudios de continuación que se encontraban en proceso en el 2016, con la finalidad de mostrar aspectos de seguridad y daño a órganos a largo plazo del uso de belimumab. Los ensayos que dan origen a los estudios de continuación son el BLISS-52 y BLISS-76, descritos anteriormente. Así, los pacientes que completaron los ensayos BLISS-52 y BLISS-76 fueron invitados a participar en los estudios de continuación de un solo brazo BEL112233 y BEL112234. Los pacientes que recibieron belimumab 10 mg/kg en los ensayos BLISS mantuvieron dicha dosis en los estudios de continuación, los pacientes que recibieron placebo pasaron a recibir belimumab 10 mg/kg, y los pacientes que recibieron 1 mg/kg en los ensayos BLISS continuaron con la misma dosis hasta un cambio en el protocolo de los estudios de continuación, luego de los cuales pasaron a recibir 10 mg/kg. En el presente análisis se toma la data de todos los grupos combinados, independientemente de la dosis. La evaluación de las variables de seguridad y daño se alinearon por periodos de un año, aunque no queda claro si la primera evaluación del SDI se realizó al año de tratamiento (que incluye el periodo de los ECAs BLISS) o al primer año de seguimiento del estudio de continuación.

El análisis estadístico se llevó a cabo en la población por intención a tratar modificada (mITT, por sus siglas en inglés), la cual se definió como todos los pacientes enrolados en los estudios de continuación que recibieron al menos una dosis de belimumab. De acuerdo con el flujograma de enrolamiento del estudio, incluido en el presente dictamen (Tabla N° 4 del material suplementario), 3 pacientes no recibieron el medicamento (no explicitan por qué) por lo que la población de pacientes enrolados de 1001 se convirtió en la mITT de 998 participantes. El modificar a la población por intención a tratar tiene



como consecuencia una ruptura de la aleatorización, lo cual lleva a la introducción de sesgo y a incertidumbre con respecto al efecto atribuible al tratamiento. En este caso, el artículo menciona la población mITT involucra la pérdida de 3 personas, lo cual es poco en proporción al número de pacientes que fueron enrolados ( $n=1001$ ). Esto último se cumple para los análisis que utilizaron a la población mITT; sin embargo, en el artículo se analizan también subgrupos formados a partir de dicha población y que implican una modificación mayor de la población de análisis original, incluyendo el análisis de la variable principal de interés del estudio (SDI al año 5). Así, se llevó a cabo un sub-análisis del grupo que completo 5 años de seguimiento debido a que 30 pacientes no completaron sus evaluaciones de daño a órganos al año 6. Posteriormente mencionan que 35 pacientes presentaron una disminución en el daño a los órganos, lo cual no es posible por definición, por lo que estos pacientes fueron retirados del análisis. Para evaluar el efecto de la eliminación de esas observaciones del análisis, los autores llevaron a cabo un análisis de sensibilidad utilizando el método de imputación *worst observation carried forward* (WOCF), en el cual se reemplaza los valores faltantes por el valor más alto de la variable que evalúa daño. Se analizaron también subgrupos de acuerdo a la actividad serológica y el nivel de complemento C3 o C4. Es de notar que, los autores del artículo toman diferentes subgrupos dentro del número de pacientes enrolados originalmente en los estudios de continuación utilizando criterios circunstanciales, lo cual resta confiabilidad en el análisis realizado. Asimismo, al margen de lo mencionado por los autores con respecto a la población de análisis, no cabe hablar de una población por intención a tratar si se trata de un estudio de un solo brazo, como es el caso de los estudios de continuación cuyos resultados se presentan en el artículo, ya que el objetivo de analizar una población por intención a tratar es que se mantenga la aleatorización de los participantes en sus respectivos brazos de estudio (dos o más).

Se evaluó también el tiempo hasta el primer empeoramiento en SDI utilizando estimados de Kaplan-Meier, donde se censuraron los pacientes que se retiraron o completaron el estudio antes de presentar un empeoramiento en la fecha de su última evaluación de SDI, en lugar de su última fecha de visita. El total de participantes evaluados en este análisis fue de 117. Esto fue una modificación del análisis pre-especificado, aunque no explican por qué. Los pacientes que se retiraron antes de su primera evaluación de SDI posterior a la evaluación basal fueron censurados al día 0. Los pacientes que no presentaron evaluaciones basales de SDI fueron excluidos ( $n=2$ ).

El desenlace principal de interés del análisis fue el cambio en el índice de daño SDI desarrollado por las organizaciones *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) y ACR, a los años 5-6 en comparación con los valores basales. Adicionalmente, se reportan los cambios en SDI con respecto a los valores basales para cada año de seguimiento en la población mITT, así como para las sub-poblaciones de pacientes que completaron los 5 años y la de pacientes serológicamente activos. Los desenlaces secundarios fueron análisis de sub-grupo de acuerdo a los valores basales de SDI ( $0$  o  $\geq 1$ ), de acuerdo a los valores basales de SELENA-SLEDAI ( $\leq 9$  o  $\geq 10$ ), y de tiempo hasta el primer empeoramiento en el SDI. Finalmente, se reportan las frecuencias agregadas



de eventos adversos de los ECA BLISS-52 y BLISS-76 y los estudios de continuación BEL112233 y BEL112234 año por año. De estas, se reportan en el presente dictamen los resultados de interés de la pregunta PICO.

La mediana de exposición a belimumab fue de 1763 días (RIQ= 1001-2149). La media de SDI al inicio del tratamiento fue de 0.7 (DS= 1.19). La media de SELENA-SLEDAI se observó mayor en los pacientes del subgrupo que completo 5 años de seguimiento y del subgrupo serológicamente activo, en comparación con la población mITT.



### Cambios en SDI

La media de cambio en SDI al término del año 5 (población mITT, n=403), en comparación con los valores basales, fue 0.2 (DS=0.48). El 85.1 % (n=343/403) de los participantes no mostró cambios en SDI, 11.4 % (n=46/403) tuvo un incremento de 1, 3.2 % (n=13/403) tuvo un incremento de 2, y 0.2 % (n=1/403) tuvo un incremento de 3.

Del análisis de sensibilidad que utilizó el método WOCF para completar los valores perdidos de los participantes que reportaron una disminución en SDI en algún punto del tiempo, se menciona que se observó una diferencia similar en SDI con respecto a los valores basales que la encontrada en la población mITT, aunque no reporta el valor específico de la diferencia. Adicionalmente, menciona que la mayoría de pacientes del análisis WOCF (83.1 %, n=421) no mostraron cambios en SDI.



Con respecto a este desenlace cabe mencionar que el análisis ha considerado únicamente a aquellos que llegaron y completaron el año 5-6, es decir que, no se incluyeron en el análisis a aquellos que ya se habían retirado del estudio por eventos adversos, ausencia de eficacia, etc. Por lo que es de esperar que los pacientes que quedaron se encuentren en mejor estado que los que se perdieron en el seguimiento por diferentes motivos. En este sentido, los resultados de este análisis dan cuenta únicamente de ese sub-grupo de pacientes, mas no de todos los pacientes tratados con belimumab desde el inicio.

### Tiempo hasta el primer empeoramiento en SDI

La mediana de tiempo hasta el primer empeoramiento fue de 677 días (RIQ= 364-1045, n=117), y el riesgo instantáneo (hazard) de no presentar el evento (i.e. empeoramiento en SDI) en el año 6 fue de 0.83 (IC95 %: 0.79-0.86).

### Eventos adversos

El 96.5 % (963/998) de los pacientes experimentó al menos un evento adverso en algún punto del tiempo de seguimiento, y el 31.4 % (313/998), casi un tercio de la población, presentó al menos un evento adverso serio. La máxima incidencia anual de eventos adversos serios se dio en el primer año de seguimiento (0-1) y fue 10.8 % (108/998).



Esto es esperable ya que a medida que pasa el tiempo se van perdiendo a los pacientes que se retiran del estudio por presentar reacciones adversas, y los casos anuales de pacientes que presentan estos eventos va disminuyendo con el tiempo. Así, en el caso de eventos adversos, al término del año 5 se contó únicamente con 531 participantes, mientras que al inicio del estudio se contó con 998 participantes, de los cuales 85 se retiraron por eventos adversos. Las infecciones oportunistas se observaron con mayor frecuencia en el año 5-6 que en años anteriores.



Se juzgó que el 43.4 % (433/998) presentó un evento adverso relacionado al tratamiento. Los eventos adversos más comunes fueron depresión (15.4 %) e infecciones (11.7 %). Se reportaron 11 muertes durante el seguimiento y 3 muertes luego de terminado el estudio. Tres neumonías, un shock séptico, una pancreatitis, una trombocitopenia, un shock cardiogénico (catalogado por los investigadores como potencialmente relacionado al tratamiento), una hemorragia pulmonar, una cardiopatía hipertensiva, una toxicidad por múltiples drogas, un infarto, una sepsis, una hemorragia intracraneal, y un paro cardíaco.



De relevancia para la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, el estudio por Bruce et al reporta resultados de daño a órganos a largo plazo, evaluados a través del índice SDI, en la población de pacientes con LES que participaron en los ensayos BLISS descritos previamente. Con respecto a este, cabe mencionar que se trata de un análisis de data de dos estudios de continuación que fueron de un solo brazo, por lo que los efectos de eficacia observados no podrían ser atribuibles al uso del medicamento, y solo brindan información descriptiva. No obstante, si proporciona información valiosa respecto a la seguridad. De importancia para el dictamen, en el reporte de eventos adversos serios se ve que estos se presentan al menos una vez en un tercio de la población enrolada en el estudio. Si bien el diseño no-controlado del estudio no permite atribuir la totalidad de los eventos adversos serios al uso de belimumab, la frecuencia de 30% observada genera preocupación con respecto al balance riesgo-beneficio del uso del fármaco, siendo que se ha mostrado en los ECA que este no muestra un beneficio consistente en términos de eficacia.

Como complemento al estudio analizado en párrafos anteriores, se ha publicado un *abstract* de una comparación entre la data empleada en este estudio (Bruce et al 2016) y la de una cohorte de pacientes con LES de Canadá elegida por conveniencia que pudiera brindar información comparativa del efecto del uso de belimumab más terapia estándar versus terapia estándar sola. Este se describe a continuación, aunque se queda a la espera de la publicación completa para su valoración final.



## v. ESTUDIOS SOBRE ÍNDICE SRI

El índice SRI es el desenlace primario de los ensayos BLISS-52 y BLISS-76 descritos y analizados previamente. Sin embargo, su validez como desenlace que evalúa respuesta al tratamiento en pacientes con LES está aún por determinarse. Así, si bien en la literatura que se refiere a los desenlaces utilizados para evaluar eficacia en LES se menciona que el SRI ha sido validado, al ir a las referencias de dichas afirmaciones se puede observar que los estudios referenciados no son estudios de validación.

A continuación, se presentan los estudios identificados a la fecha en relación a la creación y uso del SRI, los cuales, como se mencionó, no cuentan con el diseño apropiado de un estudio de validación.



### **Furie R et al., “Novel Evidence-Based Systemic Lupus Erythematosus Responder Index” 2009 (R. A. Furie et al. 2009)**

El SRI se generó en base a data de un ECA de fase II que evaluó la seguridad, tolerabilidad, actividad biológica, y eficacia de belimumab en combinación con terapia estándar en 449 pacientes con SLE que presentaron un puntaje de SELENA-SLEDAI  $\geq 4$  en la evaluación basal. Al igual que en los ECA de fase III BLISS, se excluyeron aquellos con compromiso del sistema nervioso central o nefritis lúpica. En este punto cabe mencionar que el ECA de fase II no mostró un efecto estadísticamente significativo de belimumab en la población general con LES para el desenlace principal que fue mejorías en el SELENA-SLEDAI. Este mostró un efecto solo en el sub-grupo de pacientes serológicamente activos, lo cual se observó en un análisis exploratorio de la data.



Por lo mencionado anteriormente, para el desarrollo del SRI se tomó la sub-población de pacientes serológicamente activos, definido como una concentración de anticuerpos antinucleares  $\geq 1:80$  evaluada utilizando inmunofluorescencia de células HEp-2, y/o anti-ADN  $dc \geq 30$  IU/mL. En ellos, se tomaron las evaluaciones de SELENA-SLEDAI, índice de exacerbaciones (SFI, por sus siglas en inglés), PGA, BILAG, y SF-36 cada 4 semanas durante las primeras 24 semanas de estudio y a las semanas 32, 40, 48 y 52. El SRI se calculó cada vez que se evaluaron los índices de actividad de la enfermedad. El paciente respondedor se definió como aquel con una reducción de  $\geq 4$  puntos en SELENA-SLEDAI, y ningún nuevo BILAG A o con  $\geq 2$  nuevos BILAG B, y no empeoramiento en PGA (incremento  $< 0.3$  puntos), en comparación con los valores basales. El cumplimiento de esos 3 criterios clasifica al paciente como respondedor en algún punto del tiempo, de lo contrario, el paciente es clasificado como no-respondedor.

Un análisis exploratorio inicial donde se evaluaron todos los índices de actividad de la enfermedad y parámetros de eficacia a la semana 52 mostró una ausencia de efecto dosis-respuesta, por lo que se unieron los grupos de tratamiento de las 3 dosis diferentes evaluadas en el ECA fase II ( $n=235$ ) para ser comparados con el grupo placebo ( $n=86$ ). El índice SRI y el resto de variables categóricas se analizaron a través



de una prueba de  $\chi^2$ . Los valores perdidos se imputaron utilizando el método *last observation carried forward* (LOCF), y se llevó a cabo un análisis de sensibilidad donde las discontinuaciones se consideraron como falla al tratamiento. Para los análisis se tomó la población mITT definida como todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de tratamiento. En este punto cabe mencionar que para este análisis *post-hoc* la aleatorización se rompió además por la sub-selección de los pacientes que fueron serológicamente activos, ya que la aleatorización no fue estratificada en sub-grupos. Finalmente, no hubo ajuste por múltiples comparaciones.



Se presentan únicamente los resultados del SRI, que corresponden a la primera evaluación del índice en el marco de la publicación inicial que describe su desarrollo, aunque se trate de un análisis exploratorio. No se presentan los resultados de las demás variables incluidas en el análisis debido a que estos pierden relevancia frente al ECA fase III aleatorizado y controlado donde se evalúan los mismos parámetros.

### SRI

A la semana 52, se observa una diferencia a favor de belimumab, en comparación con placebo, en el porcentaje de pacientes que reasentaron respuesta SRI (46 % vs 29 %,  $p=0.006$ ). Cabe mencionar que, al aplicar la corrección del alfa por múltiples comparaciones se pierde la significancia estadística para este parámetro.



Con respecto a este estudio cabe mencionar que se trata únicamente de un análisis *post-hoc* de la data obtenida de un ECA fase II, donde se evalúa la diferencia entre el grupo que recibió belimumab y el grupo placebo dentro de un subgrupo de pacientes con LES serológicamente activos. Para este análisis se creó el desenlace SRI como nueva herramienta para evaluar respuesta al tratamiento en pacientes con lupus; sin embargo, no se trata de un estudio de validación de esta nueva herramienta, sino simplemente de un análisis exploratorio de las diferencias observadas con dicha herramienta.

### Furie R et al., "Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Responder Index response is associated with global benefit for patients with SLE" 2018 (R. Furie et al. 2018)

El estudio tuvo como objetivo evaluar la asociación entre el SRI y otras medidas de mejoría clínica en una cohorte de pacientes con SLE moderada a severa, independiente de la data a partir de la cual se creó el índice. La hipótesis de los investigadores es que el SRI discrimina entre respondedores y no-respondedores al tratamiento de manera similar a los indicadores de respuesta utilizados en los ensayos clínicos y la práctica clínica. En este estudio se incluyeron 736 pacientes de dos ECA de fase IIb sobre el uso de sifalimumab y anifroluman por 52 semanas, ambos aleatorizados y controlados por placebo.



Se agregó la data de ambos ECA y se separó a los pacientes en respondedores y no-respondedores utilizando el índice SRI<sup>9</sup>. Luego se compararon las medidas de mejoría clínica entre respondedores y no-respondedores. Las medidas fueron el porcentaje de pacientes que logró una reducción  $\geq 7$  en SLEDAI-2K, cambios en los componentes clínicos del SLEDAI-2K y puntaje de evaluación del médico (PhGA) en comparación con los valores basales, porcentaje de pacientes con exacerbación BILAG A o 2 BILAG B, el número de dominios del SLEDAI-2K que han mostrado mejoría, y el porcentaje de pacientes que redujeron la dosis de corticosteroides orales a  $\leq 7.5$  mg/día, mejoraron en  $\geq 50\%$  en CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index). Además, se evaluaron los desenlaces reportados por el paciente PaGA, FACIT-F, SF-36 componentes físico y mental, y el dominio vitalidad del SF-36. Se describen los resultados de las variables de relevancia incluidas en la pregunta PICO.



Las variables categóricas fueron comparadas entre respondedores y no-respondedores utilizando la prueba de Chi<sup>2</sup>, mientras que las variables continuas fueron comparadas utilizando una prueba T de Student. No se llevó a cabo un ajuste del valor p por comparaciones múltiples.

### SLEDAI-2K



Se reporta que una mayor proporción de pacientes respondedores presentaron una reducción  $\geq 7$  en SLEDAI-2K, en comparación con los no-respondedores (61.9 % vs 0.3 %,  $p < 0.001$ ). Este resultado es completamente esperable y evidente ya que el puntaje SLEDAI es uno de los componentes de la herramienta de evaluación de respuesta al tratamiento SRI. En este sentido, los datos están correlacionados y se espera que haya una mayor proporción de pacientes con reducción en SLEDAI en el grupo de respondedores en comparación con el grupo de no-respondedores.

### Evaluación del médico (PhGA)

Se observó una mayor reducción en el puntaje PhGA en el grupo de respondedores, en comparación con los no-respondedores (-71.7 vs -13.6,  $p < 0.001$ ). Al igual que para la variable SLEDAI-2K, los resultados de PhGA se encuentran correlacionados con el desenlace SRI y que dicho parámetro se encuentra incluido en el cálculo de este último. Por lo que estos resultados no brindan información adicional de relevancia.

### BILAG

El estudio reporta que una menor proporción de respondedores mostraron una o más exacerbaciones BILAG (1 A o 2 B), en comparación con los no-respondedores (5.1 %

<sup>9</sup> La respuesta se define como una reducción de al menos 4 puntos en el puntaje SELINA-SLEDAI score, ningún nuevo BILAG A o no más de un nuevo BILAG B, y ausencia de un deterioro en la evaluación global del médico en relación a los valores basales (por lo menos por 0.3 puntos).



vs 21.9 %,  $p < 0.001$ ). Al igual que para las dos variables anteriores, los datos de BILAG y SRI se encuentran correlacionados porque BILAG está contenido en el cálculo de SRI.

### Reducción de corticosteroides

Se observó mayor proporción de pacientes que tuvieron una reducción en la dosis de corticosteroides orales a valores por debajo de 7.6 mg/día, en comparación con los no-respondedores (32.3 % vs 5.3 %,  $p < 0.001$ ). En este punto es importante mencionar que, si bien se esperaría que una reducción en el uso de corticosteroides mejoren eventualmente el estado de salud y por lo tanto la calidad de vida de los pacientes con LES, este desenlace no ha sido validado como un proxy de calidad de vida que pueda servir en los casos en que el tiempo de seguimiento corto no permite evaluar calidad de vida apropiadamente. En este sentido, el desenlace ha sido descrito en los resultados como una sugerencia posterior de los especialistas; sin embargo, no se encuentra dentro de los desenlaces elegidos por los mismos como los de mayor relevancia clínica e incluidos en la pregunta PICO que dio origen al presente dictamen preliminar. Adicionalmente, cabe notar que al corregir el alfa por el número de comparaciones ( $n=16$ ), el valor  $p$  corregido sería de 0.003 lo cual convierte a las significancias observadas en marginales.



### Calidad de vida

Se reporta un mayor cambio en PaGA, FACIT-F, SF-36, PCS y MCS en el grupo de respondedores, en comparación con el grupo de no-respondedores. Aunque en el caso de PaGA al aplicar la corrección del alfa, se pierde la significancia estadística, y en el caso de los demás índices esta se vuelve marginal.

De relevancia para la pregunta PICO, el estudio por Furie et al., 2018 únicamente presenta las asociaciones entre el SRI y ciertas variables de cambio en la actividad de la enfermedad (SLEDAI, BILAG) y de relevancia clínica (calidad de vida); sin embargo, no se ha identificado a la fecha un estudio que muestre la validez del SRI como variable de evaluación de respuesta al tratamiento. Dado que el *gold estándar* de evaluación de respuesta al tratamiento es la evaluación clínica del médico, y este parámetro se encuentra incluido en el cálculo del SRI (haciendo inviable un estudio de validación a través de correlación entre ambas medidas), el estudio que podría generar una herramienta adecuada para evaluar respuesta al tratamiento sería un análisis factorial. A la fecha, no se ha identificado un estudio que desarrolle una herramienta para evaluación de respuesta al tratamiento en LES utilizando dicho método.



## V. DISCUSIÓN

El presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de belimumab en el tratamiento de pacientes con LES activa severa a pesar de tratamiento convencional. A la fecha, se han identificado dos ECA de fase III del uso de belimumab en la población general con LES, con excepción de aquellos con compromiso renal o del sistema nervioso. Así, en el presente dictamen se expone la evidencia proveniente de dos ECA de fase III, tres ETS (NICE, CADTH y Specchia et al) y una GPC (BSR). Adicionalmente se ha considerado la evidencia sugerida por los especialistas.



Los ECA de fase III BLISS-52 y BLISS-76 son la evidencia principal entorno a belimumab y LES, y sobre ellos se basan las ETS y guías revisadas. Estos son ECA doble-ciego, controlados por placebo del uso de belimumab en la población con LES. Estos reportan que, para las variables de eficacia de relevancia de la pregunta PICO evaluadas en los ECAs (SLEDAI/BILAG, calidad de vida), no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que recibieron belimumab 10 mg/kg y los que recibieron placebo, ni a la semana 52 ni a la semana 76 (luego de aplicar la corrección del alfa). Adicionalmente, estos ECA presentan un problema de diseño, bajo el cual se asignaron aleatoriamente a los pacientes a recibir placebo o belimumab 1 mg/kg o belimumab 10 mg/kg en una proporción 1:1:1, pero las comparaciones se realizaron independientemente, primero entre belimumab 10 mg/kg y placebo y luego entre belimumab 1 mg/kg y placebo. Es decir que se llevó a cabo más bien un análisis jerárquico (i.e. step-down) para controlar por múltiples brazos, bajo el cual se rompió la aleatorización lo que afecta la validez interna del estudio.

En cuanto al perfil de seguridad, si bien no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias de EA y EAS entre los grupos, la frecuencia de EAS en los pacientes que recibieron belimumab en el BLISS-52 fue de mayor magnitud que en el grupo que recibió placebo, donde el OR fue 1.65 (IC95 %: 0.95-2.90 y el valor p fue 0.056, mostrando una tendencia a un perfil de seguridad desfavorable asociado a belimumab en comparación con placebo. Adicionalmente, en el estudio de seguimiento incluido como sugerencia de los especialistas se observa que alrededor de un tercio de los pacientes enrolados sufrieron al menos un evento adverso serio durante el seguimiento de 5 años, alertando acerca del perfil de seguridad de belimumab.

Por otro lado, el sustento técnico de la eficacia en los ECA BLISS se basa en el índice SRI, el cual no ha sido considerado como de relevancia clínica dentro de los desenlaces de la pregunta PICO. Sin embargo, el equipo técnico ha visto pertinente profundizar sobre la capacidad de dicho índice de reflejar cambios de relevancia clínica frente al tratamiento por ser el desenlace primario de los ensayos. Con respecto a ello, se ha encontrado que el SRI se crea en el 2009 a partir de data de un ECA fase II que no muestra diferencias estadísticamente significativas para el índice SELINA-SLEDAI utilizado hasta ese momento para la evaluación de respuesta al tratamiento tanto en la práctica clínica como en los ensayos clínicos. Dado que un análisis exploratorio de la





data de dicho ECA fase II sugirió un beneficio de belimumab frente a placebo en un subgrupo de pacientes serológicamente activos, el estudio de desarrollo del SRI del 2009 utiliza únicamente a dicha sub-población de pacientes. La misma que es considerada posteriormente para los ECA de fase III. En este punto cabe mencionar que el estudio de desarrollo del SRI no es un estudio que emplee una metodología para la construcción de índices con validez como por ejemplo un análisis factorial, sino que se limita a presentar los resultados de la diferencia entre grupos (belimumab vs placebo) en términos de SRI en la sub-población mencionada (análisis *post-hoc* del ECA fase II), siendo que el SRI se definió únicamente bajo el criterio de los investigadores involucrados.



Se identificó también un análisis *post-hoc* que evaluó respuesta al tratamiento empleando el SRI y su asociación con ciertas variables de cambio en la actividad de la enfermedad (SLEDAI, BILAG) y de relevancia clínica (calidad de vida) en una población de pacientes de ensayos de fase II de sifalimumab y anifrolumab. Para ello, clasificó a los pacientes en respondedores o no-respondedores empleando el SRI y luego comparó la frecuencia o medias de cambio de las variables mencionadas entre los grupos. Este estudio ha sido incluido por ser el único identificado que intenta probar la relación entre el SRI y las variables de eficacia evaluadas usualmente en los ensayos clínicos; sin embargo, el diseño del estudio no permite evaluar la validez del SRI. En este sentido, aun esta por evaluarse la validez del SRI como una herramienta apropiada para la evaluación de respuesta al tratamiento en pacientes con LES.



En cuanto a las GPC, se identificó la guía de BSR la cual recomienda belimumab como una alternativa a considerar en pacientes con LES moderada refractaria a tratamiento convencional, y en pacientes con LES severa en una modalidad de caso-por caso en aquellos refractarios a tratamiento convencional. La evidencia que respalda las recomendaciones en LES moderada y severa corresponde a los ECA de fase III BLISS-76 y BLISS-52 descritos y analizados previamente. Es de notar que, a pesar de haber sido graduados por los elaboradores de la GPC como de alto nivel, como se mencionó en el análisis crítico, estos no constituyen evidencia sólida de un beneficio de belimumab frente a placebo.

En relación a las ETS identificadas (NICE, CADTH y la italiana), éstas muestran recomendaciones discordantes. Por un lado, las ETS de NICE y la italiana de Specchia et al., son consistentes en recomendar el uso de belimumab en sus respectivos contextos como una alternativa costo-efectiva. Sin embargo, cabe mencionar algunas consideraciones a tomar en cuenta. Con relación a la ETS de NICE, se tiene que esta recomienda el uso de belimumab únicamente bajo el cumplimiento de las ciertas condiciones, de las cuales una es que el fabricante provea el medicamento con un descuento confidencial acordado, y otra es que se firme un acuerdo de acceso regulado que implica un compromiso de investigaciones futuras, recolección de data y monitoreo del uso de belimumab. Por otra parte, la ETS de CADTH del 2012 no recomienda el financiamiento de belimumab, y esta decisión se reafirma la revisión rápida de CADTH



del 2018 donde se concluye que la efectividad clínica y la costo-efectividad aún se mantienen inciertas, particularmente para los pacientes con LES leve a moderada y para momentos del tiempo posteriores a las 52 semanas.

En conclusión, belimumab es un medicamento de alto costo que, en base a la evidencia disponible actualmente, no ha probado ser mejor que placebo en dos ECA doble-ciego para los desenlaces de eficacia de relevancia clínica delimitadas en la pregunta PICO (SLEDAI/BILAG/MEXLEDAI, SG, mortalidad, calidad de vida, secuela orgánica). Se ha observado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos únicamente para el desenlace principal del estudio, el índice SRI, a la semana 52 en el BLISS-52, pero no en el BLISS-76, ni a la semana 52 ni a la semana 76 (luego de aplicar el ajuste del alfa por múltiples comparaciones), lo cual muestra inconsistencia de los resultados sobre este desenlace. Además, el SRI no es un desenlace de relevancia desde la perspectiva del paciente ya que aún no se conoce su validez como herramienta de evaluación de respuesta al tratamiento. A lo mencionado con respecto a la eficacia de belimumab se suman los resultados del BLISS-52 y los estudios de seguimiento en cuanto a la frecuencia de EAS, que generan cierta preocupación con respecto al perfil de seguridad del fármaco. Frente a este escenario de alta incertidumbre con respecto al balance riesgo-beneficio, no se justifica la inversión que implica el alto costo de belimumab. Así, dada la evidencia, belimumab se muestra como una tecnología sanitaria con un perfil de costo-oportunidad poco favorable para nuestro sistema de salud.





## VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de belimumab en el tratamiento de pacientes con LES activa moderada a severa a pesar de tratamiento convencional.
- La evidencia identificada a la fecha (octubre 2018) proviene de dos ECA de fase III aleatorizados y controlados por placebo, tres ETS (NICE, CADTH y la de un grupo de especialistas italianos) y una GPC (BSR). Adicionalmente, se ha incluido la literatura sugerida por el especialista, y los estudios sobre el desenlace compuesto SRI.
- Los ECA (BLISS52 y BLISS-76) en general reportan que, para las variables de eficacia de relevancia para la pregunta PICO (SLEDAI/BILAG/MEXLEDAI, SG, mortalidad, calidad de vida, secuela orgánica), no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que recibieron belimumab y los que recibieron placebo, ni a la semana 52 ni a la semana 76. Asimismo, al aplicar el ajuste del alfa por múltiples comparaciones, se observó una diferencia estadísticamente significativa para la variable principal de los ensayos (SRI a la semana 52) únicamente en el ECA BLISS-52; mientras, que esta diferencia no se observó en el BLISS-76, ni a la semana 52 ni a la semana 76. Esto último refleja inconsistencia en los resultados de eficacia de los ensayos para este desenlace. A ello se suma que, el análisis estadístico utilizado fue un análisis jerárquico (i.e. *step-down*) que rompió la aleatorización, afectando la validez interna del estudio. Adicionalmente, no se han identificado estudios que evalúen la validez del índice SRI como desenlace de respuesta clínicamente relevante, por lo que ésta estaría aún por determinarse con evidencia empírica de calidad. Se reporta además una frecuencia de EAS de mayor magnitud en los pacientes que recibieron belimumab, en relación a los que recibieron placebo, que, aunque no es estadísticamente significativa, sumado a lo reportado en los estudios de seguimiento, genera incertidumbre con respecto al perfil de seguridad de belimumab.
- La GPC de BSR recomienda belimumab como una alternativa a considerar en pacientes con LES moderada refractaria a tratamiento convencional, y en pacientes con LES severa en una modalidad de caso-por-caso, también en aquellos refractarios a tratamiento convencional. Aunque la recomendación se respalda en los ensayos BLISS-52 y BLISS-76, que como se mencionó, no constituyen evidencia consistente de un beneficio de belimumab frente a placebo. La GPC de PANLAR sugerida por el especialista presenta recomendaciones para los pacientes con LES independientemente de la severidad de la condición, y específicas para cada una de las diferentes manifestaciones de la enfermedad. Así, recomienda belimumab únicamente en los casos de manifestaciones musculoesqueléticas, cutáneas y cardíacas, mientras que la población de la pregunta PICO incluye a todas las manifestaciones de LES. Adicionalmente, estas

recomendaciones se basan en análisis por sub-grupo graduados como de bajo nivel.

- Las ETS muestran recomendaciones discordantes. Por un lado, la ETS de la agencia evaluadora inglesa NICE y los especialistas italianos recomiendan belimumab como un medicamento costo-efectivo en pacientes con LES dentro de los contextos del Reino Unido e Italia. Aunque la ETS de NICE expresa incertidumbre con respecto a la eficacia del fármaco, principalmente por inconsistencias entre los resultados a la semana 52 y a la semana 76, y concluye que belimumab es costo-efectivo únicamente luego de un acuerdo económico confidencial con el fabricante, y bajo el compromiso de estudios de seguimiento obligatorios. Por otro lado, la ETS de CADTH del 2012 no recomienda belimumab para el sistema de salud canadiense. Esta decisión se ve reafirmada en un documento denominado por esta agencia como "respuesta rápida" publicado en el 2018, donde se reevalúa a belimumab a la luz de nueva evidencia y se concluye que la efectividad clínica y la costo-efectividad del fármaco aún se mantienen inciertas.
- En conclusión, belimumab es un medicamento que no ha probado consistentemente ser mejor que placebo en dos ECA de fase III, doble-ciego para las variables de eficacia de relevancia clínica delimitadas en la pregunta PICO. A lo mencionado con respecto a la eficacia de belimumab se suman los resultados en cuanto a la frecuencia de EAS, que generan cierta preocupación con respecto al perfil de seguridad del fármaco. Frente a este escenario de alta incertidumbre con respecto al balance riesgo-beneficio, no se justifica la inversión que implica el alto costo de belimumab. Así, dada la evidencia, belimumab se muestra como una tecnología sanitaria con un perfil de costo-oportunidad poco favorable para nuestro sistema de salud.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso fuera del peticionario de belimumab en pacientes con LES severa.





## VIII. RECOMENDACIONES

Los médicos especialistas, de identificar otras alternativas existentes con adecuada evidencia científica en el mercado peruano para este tipo de patología, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N°003-IETSI-ESSALUD-2016.





## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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* 67 (2): 195–205. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.070367>.



Bertsias, G. K., J. P. A. Ioannidis, M. Aringer, E. Bollen, S. Bombardieri, I. N. Bruce, R. Cervera, et al. 2010. "EULAR Recommendations for the Management of Systemic Lupus Erythematosus with Neuropsychiatric Manifestations: Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for Clinical Affairs." *Annals of the Rheumatic Diseases* 69 (12): 2074–82. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.130476>.

Bertsias, George K., Maria Tektonidou, Zahir Amoura, Martin Aringer, Ingeborg Bajema, Jo H. M. Berden, John Boletis, et al. 2012. "Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) Recommendations for the Management of Adult and Paediatric Lupus Nephritis." *Annals of the Rheumatic Diseases* 71 (11): 1771–82. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201940>.



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: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy* 28 (2): 211–28. <https://doi.org/10.1007/s40259-013-0074-x>.

Bruce, I. N., M. Urowitz, R. van Vollenhoven, C. Aranow, J. Fettiplace, M. Oldham, B. Wilson, C. Molta, D. Roth, and D. Gordon. 2016. "Long-Term Organ Damage Accrual and Safety in Patients with SLE Treated with Belimumab plus Standard of Care." *Lupus* 25 (7): 699–709. <https://doi.org/10.1177/0961203315625119>.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2011. "Common Drug Review: Belimumab for Systemic Lupus Erythematosus." <https://www.cadth.ca/belimumab-6>.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2018. "Belimumab Treatment for Adults with Systemic Lupus Erythematosus: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines." <https://www.cadth.ca/belimumab-treatment-adults-systemic-lupus-erythematosus-review-clinical-effectiveness-cost-0>.

Dennis, G. J. 2012. "Belimumab: A BLyS-Specific Inhibitor for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus." *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 91 (1): 143–49. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.290>.

Doria, A., W. Stohl, A. Schwarting, M. Okada, M. Scheinberg, R. van Vollenhoven, A. E. Hammer, et al. 2018. "Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Anti-Double-Stranded DNA-Positive, Hypocomplementemic Patients With Systemic Lupus Erythematosus." *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)* 70 (8): 1256–64. <https://doi.org/10.1002/art.40511>.



Furie, R., L. Wang, G. Illei, and J. Drappa. 2018. "Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Responder Index Response Is Associated with Global Benefit for Patients with SLE." *Lupus* 27 (6): 955–62. <https://doi.org/10.1177/0961203318758506>.

Furie, Richard A., Michelle A. Petri, Daniel J. Wallace, Ellen M. Ginzler, Joan T. Merrill, William Stohl, W. Winn Chatham, et al. 2009. "Novel Evidence-Based Systemic Lupus Erythematosus Responder Index." *Arthritis and Rheumatism* 61 (9): 1143–51. <https://doi.org/10.1002/art.24698>.



Furie, Richard, Michelle Petri, Omid Zamani, Ricard Cervera, Daniel J. Wallace, Dana Tezová, 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* 63 (12): 3918–30. <https://doi.org/10.1002/art.30613>.

Gordon, Caroline, Maame-Boatema Amissah-Arthur, Mary Gayed, Sue Brown, Ian N. Bruce, David D'Cruz, Benjamin Empson, et al. 2018. "The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Systemic Lupus Erythematosus in Adults." *Rheumatology (Oxford, England)* 57 (1): e1–45. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex286>.



Hahn, Bevra H., Maureen A. McMahon, Alan Wilkinson, W. Dean Wallace, David I. Daikh, John D. Fitzgerald, George A. Karpouzas, et al. 2012. "American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis." *Arthritis Care & Research* 64 (6): 797–808. <https://doi.org/10.1002/acr.21664>.

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* 71 (11): 1833–38. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200831>.

Marcondes, Frederico, and Morton Scheinberg. 2018. "Belimumab in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: An Evidence Based Review of Its Place in Therapy." *Autoimmunity Reviews* 17 (2): 103–7. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.11.013>.

National Institute for Health and Care Excellence. 2016. "Belimumab for Treating Active Autoantibody-Positive Systemic Lupus Erythematosus." <https://www.nice.org.uk/guidance/ta397>.

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." *Lancet (London, England)* 377 (9767): 721–31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61354-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61354-2).

Oon, Shereen, Molla Huq, Timothy Godfrey, and Mandana Nikpour. 2018. "Systematic Review, and Meta-Analysis of Steroid-Sparing Effect, of Biologic Agents in Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trials for Systemic Lupus Erythematosus." *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, January. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.01.001>.



Pons-Estel, Bernardo A., Eloisa Bonfa, Enrique R. Soriano, Mario H. Cardiel, Ariel Izcovich, Federico Popoff, Juan M. Criniti, et al. 2018. "First Latin American Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio Del Lupus)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR)." *Annals of the Rheumatic Diseases* 77 (11): 1549–57. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213512>.



Ramos-Casals, M., G. Ruiz-Irastorza, J. Jiménez-Alonso, M. A. Khamashta, and Comité de Consenso sobre el uso de belimumab, Grupo de Trabajo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). 2013. "[Recommendations on the use of belimumab in systemic lupus erythematosus. GEAS-SEMI Clinical Practice Guide]." *Revista Clinica Espanola* 213 (1): 42–58. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2012.10.004>.

Sciascia, S., M. Radin, J. Yazdany, R. A. Levy, D. Roccatello, M. Dall'Era, and M. J. Cuadrado. 2017. "Efficacy of Belimumab on Renal Outcomes in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review." *Autoimmunity Reviews* 16 (3): 287–93. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.01.010>.

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* 39 (7): 1479-1506.e45. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.05.359>.



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* 2014: 704207. <https://doi.org/10.1155/2014/704207>.

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 & Rheumatology (Hoboken, N.J.)* 69 (5): 1016–27. <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, Ann E. Clarke, and BLISS-52 and -76 Study Groups. 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* 73 (5): 838–44. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202865>.

Tesar, Vladimir, and Zdenka Hruskova. 2017. "Belimumab in the Management of Systemic Lupus Erythematosus - an Update." *Expert Opinion on Biological Therapy* 17 (7): 901–8. <https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1324846>.

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 and Rheumatism* 61 (9): 1168–78. <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* 38 (5): 1134–40. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.02.022>.

Yamada, Masanori, Mikio Akita, Tomofumi Nakagawa, Naoki Takahashi, Akira Endo, and Pascal Yoshida. 2013. "Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Belimumab in Japanese Patients with Mild-to-Moderate Systemic Lupus Erythematosus." *Journal of Drug Assessment* 2 (1): 40–48. <https://doi.org/10.3109/21556660.2013.792823>.



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* 77 (3): 355–63. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211631>.



## X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

**Tabla N°2.** Resultados de eficacia y seguridad del BLISS-52

BLISS-52 (n=867)									
	Placebo n(%)	Belimumab 10 mg/kg n(%)	OR	IC95%	P	significancia estadística	Desenlace de la PICO		
SRI tasa	125/287 (43.6)	167/290 (57.6)	1.83	1.30-2.59	0.0006	si	no		
% con reducción ≥4 en SELENA-SLEDAI	132/287 (46)	169/290 (58.3)	1.71	1.21-2.41	0.0024	no	si		
Cambio en PGA a semana 24*	-0.39 (0.03)	-0.54 (0.03)	NR	NR	0.0003	si	no		
Cambio en SF-36 PCS a semana 24*	3.64 (0.42)	3.58 (0.46)	NR	NR	0.887	no	si		
Reducción de prednisona ≥25% a ≤7.5 semanas 40-52**	23/192 (12)	24/204 (18.6)	1.75	0.99-3.08	0.0523	no	no		
Porcentaje de pacientes con al menos 1 EA	263/287 (91.6)	266/290 (91.7)	1.01	0.53-1.91	0.9700	no	si		
Porcentaje de pacientes con al menos 1 EAS	26/287 (12.5)	41/290 (14.1)	1.65	0.95-2.90	0.0569	no	si		
Porcentaje de pacientes con EA que resulto en muerte	3/287 (1)	4/290 (1.4)					si		
Muerte***	1/287 (0.35)	0/290 (0)					si		
No empeoramiento en BILAG a semana 52	210 (73)	236 (81)	1.62	1.09-2.42	0.0181	no	si		
No empeoramiento en PGA a semana 52	199 (69)	231 (80)	1.74	1.18-2.55	0.0048	no	no		
Nuevo BILAG 1A o 2B	86 (30)	54 (19)	0.58	0.41-0.81	0.0016	no	si		
Nuevo BILAG 1A	58 (20)	29 (10)	0.45	0.28-0.70	0.0004	si	si		
Cambio en PGA a semana 24**	-0.35 (0.04)	-0.50 (0.04)	-0.15	-0.23 a -0.07	0.0003	si	no		
Mejoría en PGA a semana 52	141 (49)	187 (64)	1.88	1.35-2.63	0.0002	si	no		
Reducción de prednisona ≥25% a ≤7.5 semana 40-52**	23/192 (12)	38/207 (19)	1.75	0.99-3.08	0.0526	no	no		
Reducción de prednisona >50% a semana 52	39/220 (18)	64/231 (28)	1.78	1.13-2.79	0.0122	no	no		
Cambio en SF-36 PCS a semana 24	3.26 (0.54)	3.34 (0.55)	0.08	-1.0 a 1.15	0.887	no	si		
Cambio en SF-36 PCS a semana 52	2.84 (0.60)	4.19 (0.60)	1.35	0.17-2.54	0.0247	no	si		

\*mean (SE)

\*\* Incluye solo pacientes que presentaron dosis de prednisona > 7.5 mg/día al inicio del estudio.

\*\*\* Los resultados de esta variable se contradicen con el de "suicidio completado" de 1 para belimumab 10mg/kg

† Utilizando la corrección del alfa por múltiples comparaciones, la cual considera 54 comparaciones (p<0.00092).

EA: evento adverso, EAS: evento adverso serio, NR: no reportado, NS: no significativo, PGA: Physician Global Assessment, SF-36: short form 36, SRI: SLE Response Index

**Tabla N°3.** Resultados de eficacia y seguridad del BLISS-76



**BLISS-76 (n=819)**

	Placebo n(%)	Belimumab 10 mg/kg n(%)	OR	IC95%	P	significancia estadística*	Desenlace de la PICO
SRI tasa a la semana 52	92/275 (33.5)	118/209 (43.2)	1.54	1.08-2.19	0.0167	no	no
SRI tasa a la semana 76	89/275 (32.4)	105/273 (38.5)	1.31	0.92-1.87	0.1323	no	no
% con reducción ≥4 en SELENA-SLEDAI a semana 52	91/275 (35.3)	127/273 (46.5)	1.63	1.15-2.32	0.0063	no	si
Cambio en PGA a semana 24*	-0.49 (0.04)	-0.44 (0.03)	NR	NR	0.7962	no	no
Cambio en SF-36 PCS a semana 24*	3.35 (0.51)	3.21 (0.43)	NR	NR	0.6583	no	si
Reducción de prednisona ≥25% a ≤7.5 semanas 40-52**	12.7 (0.78 a NR)	17.5 (NR)	1.34	0.65-2.74	0.4253	no	no
Porcentaje de pacientes con al menos 1 EA	253/275 (92)	253/273 (92.7)	1.1	0.55-2.18	0.7668	no	si
Porcentaje de pacientes con al menos 1 EAS	54/275 (19.6)	61/273 (22.3)	1.17	0.76-1.81	0.4363	no	si
Porcentaje de pacientes con EA que resulto en muerte	0/275 (0)	1/273 (0.4)					si
Muerte***	0/275 (0)	0/273 (0)					si
No empeoramiento en BILAG a semana 52	180 (65.5)	189 (69.2)	NR	NR	NS	no	si
No empeoramiento en PGA a semana 52	173 (62.9)	190 (69.6)	NR	NR	NS	no	no
SRI modificado por reducción en S-S a semana 52							
-Reducción ≥5 puntos	56 (20.4)	89 (32.6)	NR	NR	<0.001	no	no
-Reducción ≥6 puntos	52 (18.9)	84 (30.8)	NR	NR	<0.01	no	no
-Reducción ≥7 puntos†	26/216 (13.4)	46/216 (21.3)	NR	NR	<0.05	no	no
-Reducción ≥8 puntos†	28/210 (13.3)	45/210 (21.4)	NR	NR	<0.05	no	no
-Reducción ≥9 puntos†	12/147 (8.2)	22/143 (15.4)	NR	NR	NS	no	no
-Reducción ≥10 puntos†	12/140 (8.6)	21/136 (15.4)	NR	NR	NS	no	no
% con reducción ≥4 en SELENA-SLEDAI a semana 76	93 (33.8)	113 (41.4)	NR	NR	NS	no	si
No empeoramiento en BILAG a semana 76	162 (58.9)	173 (63.4)	NR	NR	NS	no	si
No empeoramiento en PGA	160 (58.2)	172 (63.0)	NR	NR	NS	no	no





EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE BELIMUMAB EN EL TRATAMIENTO DE LUPUS ERMATOSO SISTÉMICO MODERADO A SEVERO, REFRACTARIO A TRATAMIENTO CONVENCIONAL

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETS-2018

SRI modificado por reducción en S-S a semana 76									
-Reducción $\geq 5$ puntos	60 (21.8)	84 (30.8)	NR	NR	NR	NR	<0.05	no	no
-Reducción $\geq 6$ puntos	56 (20.4)	79 (28.9)	NR	NR	NR	NR	<0.05	no	no
-Reducción $\geq 7$ puntos†	30/216 (13.9)	47/216 (21.8)	NR	NR	NR	NR	<0.05	no	no
-Reducción $\geq 8$ puntos†	27/210 (12.9)	46/210 (21.9)	NR	NR	NR	NR	<0.01	no	no
-Reducción $\geq 9$ puntos†	7/147 (4.8)	22/143 (15.4)	NR	NR	NR	NR	<0.01	no	no
-Reducción $\geq 10$ puntos†	7/140 (5.0)	19/136 (14.0)	NR	NR	NR	NR	<0.05	no	no
Reducción de prednisona $\geq 25\%$ a $\leq 7.5$ semanas 40-52**	16/126 (12.7)	21/120 (17.5)	NR	NR	NR	NR	NS	no	no
Reducción de prednisona $\geq 25\%$ a $\leq 7.5$ semanas 64-76**	22/216 (17.5)	29/120 (24.2)	NR	NR	NR	NR	NS	no	no

\*mean (SE).

\*\* Incluye solo pacientes que presentaron dosis de prednisona  $> 7.5$  mg/día al inicio del estudio.

\*\*\* Los resultados de esta variable se contradicen con el de "suicidio completado" de 1 para belimumab 10mg/kg

† Incluye solo participantes que tuvieron  $\geq 7$  en el puntaje SELENA-SLEDAI al inicio del estudio

‡ Utilizando la corrección del alfa por múltiples comparaciones, la cual considera 54 comparaciones ( $p < 0.00092$ ).

EA: evento adverso, EAS: evento adverso serio, NR: no reportado, NS: no significativo, PGA: Physician Global Assessment, SF-36: short form 36, SRI: SLE Response Index

**Tabla N°4.** Flujograma modificado del estudio sobre SDI por Bruce et al 2016

