



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Belimumab para el tratamiento del
Lupus Eritematoso Sistémico***

**Belimumab for the treatment of Systemic Lupus
Erythematosus**

Informe de Respuesta Rápida N°425

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Agosto de 2015



El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dra. Anastasia Secco
Dr. Federico Augustovski
Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. Analía López
Dra. Lucila Rey-Ares

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida N° 425

Belimumab para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico.

Fecha de realización: Agosto de 2015
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. María Calderón
Lic. Daniel Comandé
Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Akram Hernández Vásquez
Dra. Analía López
Dra. Dolores Macchiavello
Dra. Cecilia Mengarelli
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Ruth Ruano Gándara
Dra. AnastasiaSecco
Dra. Natalie Soto

Para Citar este informe:

Secco A, Augustovski F, Pichon-Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. ***Belimumab para el tratamiento del Lupus Eritematoso Sistémico***. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 425, Buenos Aires, Argentina. Agosto 2015. Disponible en www.iecs.org.ar.

BELIMUMAB PARA EL TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**CONCLUSIONES**

Evidencia de alta calidad metodológica mostró que el belimumab posee una eficacia leve/moderada para el tratamiento de pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico con autoanticuerpos positivos y alto grado de actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento estándar. No se recomienda en aquellos pacientes con afectación grave del sistema nervioso central y/o nefritis lúpica grave. Las guías internacionales lo recomiendan como una alternativa en estos pacientes, y los financiadores relevados (de EE.UU) contemplan su cobertura. Sin embargo su uso no se encuentra recomendado por evaluaciones de tecnologías sanitarias de países como Reino Unido, Escocia o Canadá dada la incertidumbre en la efectividad y la costo-efectividad.

BELIMUMAB FOR THE TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS**CONCLUSIONS**

There is evidence of high methodological quality, showing that belimumab has a mild/moderate efficacy in the treatment of adult patients with autoantibody-positive systemic lupus erythematosus and high level of disease activity in spite of standard treatment. It is not recommended for those patients with severe central nervous system involvement and/or severe lupus nephritis. The international guidelines recommend it as an alternative in these types of patients and the health sponsors surveyed (U.S.) cover it. However, its use is not recommended by health technology assessments from countries such as the United Kingdom, Scotland or Canada, because of its uncertain effectiveness and cost-effectiveness.

1. CONTEXTO CLÍNICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica, muy heterogénea, tanto en sus manifestaciones como en su curso clínico.¹⁻³

Sus manifestaciones clínicas varían desde afecciones leves como decaimiento, artritis, compromiso de piel a otras mucho más graves, como compromiso renal o del sistema nervioso central. Se caracteriza por la producción de numerosos auto anticuerpos que juegan un rol importante en su patogenia.^{1,2}

La enfermedad se puede presentar a cualquier edad pero es más común entre los 30 y 50 años. Predomina en mujeres con una relación de 10:1 y es más frecuente en hispanoamericanos, aborígenes americanos, afro-americanos y asiáticos, que en blancos caucásicos. Su prevalencia se encuentra entre 40 casos por 100.000 habitantes en blancos caucásicos del norte de Europa y 200 casos por 100.000 habitantes en afro-americanos. La incidencia es alrededor de 1 a 24 por cien mil habitantes en EE. UU, América del Sur, Europa y Asia.^{1,2}

La supervivencia a cinco años actualmente supera el 90% en países desarrollados, sin embargo esto no es así en América Latina donde es más frecuente y más grave. En la cohorte latinoamericana de lupus de inicio reciente GLADEL (Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus) los factores socio-económicos fueron marcadores pronósticos importantes y el LES fue más grave en la raza negra y en mestizos.²

Para poder evaluar la actividad de la enfermedad existen diferentes índices. Uno de ellos es el SELENA- SLEDAI (del inglés, *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment–Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) el cual es un índice global numérico (0 a 105 puntos) validado, fiable y sencillo. Otro instrumento de medición de actividad es el BILAG (del inglés, *British Isles Lupus Assessment Group*) el cual requiere una herramienta informática para su cálculo y es utilizado principalmente en ensayos clínicos; incluye un total de 86 ítems divididos en ocho órganos o sistemas; considerándose, BILAG A como enfermedad muy activa, B actividad intermedia, C actividad mínima o estable, D enfermedad inactiva, E enfermedad nunca activa. También suele utilizarse la evaluación global de la actividad (EVA) por el médico. El SRI (del inglés, *SLE Responder Index*) es una medida compuesta para evaluar respuesta al tratamiento, que consiste en una reducción mayor o igual a cuatro puntos en el SELENA-SLEDAI, ningún BILAG A, no más de un BILAG B y ausencia de empeoramiento de EVA.²

El tratamiento del LES se ha basado clásicamente en el uso de glucocorticoides, ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos, antipalúdicos y diversos inmunosupresores. Estos tratamientos han mejorado notablemente el pronóstico de la enfermedad en la mayoría

de los pacientes, aunque no todos responden y en ocasiones su uso conlleva una importante toxicidad.^{1,3}

En los últimos años se han desarrollado terapias con agentes biológicos dirigidos a dianas concretas importantes en la patogenia del LES, siendo el belimumab el primer agente biológico aprobado, con indicación específica para LES.^{1,3}

2. LA TECNOLOGÍA

El belimumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une específicamente a la forma soluble de la proteína estimuladora de los linfocitos B (BLYS, también conocido como BAFF) bloqueando la unión a su receptor en el linfocito B. Este bloqueo inhibe la supervivencia de las células B, así como su diferenciación a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas.¹

Cuenta con la aprobación de la administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, del inglés *Food and Drug Administration*)⁴, Agencia Europea de Medicamentos (EMA, del inglés *European Medicine Agency*)⁵ y por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)⁶ de Argentina, para el tratamiento de pacientes adultos con LES con autoanticuerpos positivos y alto grado de actividad de la enfermedad a pesar de tratamiento estándar, exceptuando la afectación grave del sistema nervioso central y/o nefritis lúpica grave.

Se presenta en ampollas de 400 y 120 mg y se administra en dosis de 10 mg/ kg día 0, 14, 28 y luego cada cuatro semanas.

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de belimumab para el tratamiento del Lupus Eritematoso Sistémico.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (Belimumab[Supplementary Concept] OR LymphoStat-B[tiab] OR Benlysta[tiab] OR Belimumab[tiab]) AND (Lupus Erythematosus, Systemic[Mesh] OR Lupus Erythematosus[tiab] OR Systemic Lupus[tiab]).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron un meta-análisis, dos ECAs, un estudio observacional, dos GPC, cuatro ETS y nueve políticas de cobertura.

Navarra y colaboradores publicaron en 2011 un ECA fase III (n=867pacientes procedentes de Latino América, Asia Pacífico y Europa del Este) que tuvo como objetivo evaluar la eficacia medida por SRI, a las 52 semanas del belimumab sumado al tratamiento estándar comparado con placebo más terapia estándar en pacientes con LES con anticuerpos anti nucleares positivos (FAN) o anti ADN doble cadena positivo, con un puntaje mayor o igual a seis del SELENA-SLEDAI. Los pacientes con nefritis lúpica activa severa y aquellos con compromiso severo del sistema nervioso central fueron excluidos. Se observó una mejoría significativa del SRI con belimumab 1 mg/kg (51% de los pacientes, OR: 1,55; IC 95%: 1,10- 2,19; p=0,01) y 10 mg/kg (58%, OR: 1,83; IC 95%: 1,30-2,59; p<0,01) respecto al placebo (44% de los pacientes) en la semana 52. El riesgo de eventos adversos fue similar en los tres grupos.⁷

Furie y colaboradores publicaron en 2011 un ECA fase III (n=819 pacientes provenientes de Europa, América Central y del Norte)de 76 semanas de duración, que tuvo como objetivo primario evaluar la eficacia medida por SRI a las 52 semanas. Los criterios de inclusión y exclusión, así como la aleatorización, fueron similares a los del estudio previo. En la semana 52 la respuesta SRI fue significativamente mayor en la rama de belimumab 10 mg/kg comparado con placebo (43,2% versus 33,5% pacientes; p:0,02), no así con 1 mg/kg (40,6%;p:0,09). A la semana 76, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos respecto al SRI, la cual sí se observó al comparar los pacientes con puntaje mayor de SELENA-SLEDAI a favor de la dosis de 10 mg/kg. El riesgo de brote severo a las 76 semanas, respecto al placebo, se redujo en un 34% (p: 0,02) en el grupo de 1 mg/kg y 23 % en la rama de 10 mg/kg, aunque en este último no alcanzó significancia estadística. Los eventos adversos y muertes fueron comparables entre ambos grupos.⁸

Borba y colaboradores publicaron en 2014 un meta-análisis heterogéneo que incluyó los dos ECAs descriptos, un estudio fase II y un estudio fase I. Se encontraron resultados favorables en la semana 52, medido por SIR tanto con la dosis de 1mg/kg (RR: 1,19; IC 95%: 1,04- 1,37) como con 10 mg/kg (RR:1,31; IC 95%: 1,15- 1,49).⁹

Ginzler y colaboradores publicaron en 2014 un estudio de extensión a siete años. Se incluyeron 296 pacientes que completaron un ECA de fase II de 52 semanas que comparó placebo y dosis

de 1, 4 y 10 mg/kg de belimumab, más un período posterior de 24 semanas, abierto, en el cual todos los pacientes recibieron droga activa. A diferencia de los estudios previamente descritos, en este ECA fase II, los pacientes debían tener historia de autoanticuerpos positivos, pero no era indispensable que estén presentes al momento de la evaluación basal. Los pacientes incluidos en la extensión a siete años debían haber tenido mejoría del EVA global del médico en la semana 52 y no haber presentado brotes severos en el mes previo. En la extensión a siete años todos recibieron 10 mg/kg/mes. La respuesta SRI en los pacientes seropositivos (n=221) fue de 57% y de 65% a los siete años; los brotes severos tuvieron un descenso en la tasa anual entre el 2% y el 9% durante el segundo y séptimo año. En los pacientes seronegativos la respuesta a los dos años fue de un 48% y similar a los seropositivos a los siete años. La dosis de corticoides se redujo en más del 50% y la tasa de eventos adversos tendió a disminuir a lo largo del estudio.¹⁰

Un consenso de la Sociedad Española de Reumatología de 2013³ y una GPC de la Sociedad Española de Medicina Interna de 2012² recomiendan el uso de belimumab en pacientes adultos con LES activo, con autoanticuerpos positivos y alto grado de actividad de la enfermedad a pesar de tratamiento estándar, excluyendo los pacientes con afectación grave del sistema nervioso central y/o nefritis lúpica grave. Otras GPC internacionales no lo mencionan dado que son previas a su aprobación.¹¹

Una ETS de Italia de 2014, respalda el uso de belimumab.¹² Una ETS del 2013 del Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*),¹³ una ETS de la Agencia de Drogas y Tecnología en Salud de Canadá (CADTH, del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*)¹⁴ y otra del Consorcio de Medicamentos de Escocia (SMC, del inglés: *Scottish Medicines Consortium*)¹⁵, estas últimas de 2012, no avalan su uso, debido ya sea a la incertidumbre en la efectividad o en la costo-efectividad. A su vez, NICE remarca que la población inglesa se encontraba parcialmente representada sólo en el ECA de 76 semanas de duración. Cabe mencionar que la ETS del NICE se encuentra actualmente en revisión.

Todas las políticas de cobertura relevadas de financiadores privados de EE.UU avalan su cobertura, para las indicaciones para las cuales la droga fue aprobada.¹⁶⁻²⁴

El costo aproximado para la dosis de 10 mg/kg, para una persona de 70 kg, es de AR\$ 10000 (Pesos Argentinos, julio 2015) equivalentes aproximadamente a \$1200 (dólares estadounidenses, julio 2015).

BIBLIOGRAFÍA

1. Interna GdTdEASEdM. Recomendaciones sobre el uso de belimumab en lupus eritematoso sistémico. 2012.
2. Chile SdSPDdPyCdESTA. Guía Clínica Lupus Eritematoso Sistémico. 2013.
3. Jaime Calvo-Aléna LS-F, *, Eduardo Úcar-Angulo, José María Pego-Reigosad, Alejandro Olivée, Carmen Martínez-Fernándezf, Víctor Martínez-Taboadag, José Luis Marencoh, Estibaliz Lozai, Javier López-Longoj, Juan Jesús Gómez-Reinok, . Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin.* 2013;9(5):281- 296.
4. FDA approves Benlysta to treat lupus. Food and Drug Administration2009.
5. Benlysta. Belimumab. EMA/289865/2012. EMEA/H/C/002015. European Medicines Agency2012: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports).
6. ANMAT. Disposición 2157. Ministerio de Salud. Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos2012.
7. Sandra V Navarra RMG, Alberto E Gallacher, Stephen Hall, Roger A Levy, Renato E Jimenez, Edmund K-M Li, Mathew Thomas,, Ho-Youn Kim MGL, Coman Tanasescu, Eugeny Nasonov, Joung-Liang Lan, Lilia Pineda, Z John Zhong, William Freimuth,, Michelle A Petri ftB-SG. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011. 2011;377:721- 731.
8. Richard Furie MP, 2 Omid Zamani,3 Ricard Cervera,4 Daniel J. Wallace,5Dana Tegzova´,6 Jorge Sanchez-Guerrero,7 Andreas Schwarting,8 Joan T. Merrill,9 W. Winn Chatham,10 William Stohl,11 Ellen M. Ginzler,12 Douglas R. Hough,13 Z. John Zhong,13 William Freimuth,13 and Ronald F. van Vollenhoven,14 for the BLISS-76 Study Group. A Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Study of Belimumab, a Monoclonal Antibody That Inhibits B Lymphocyte Stimulator, in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* 2011;63(12):3918- 3930.
9. Borba HH, Wiens A, de Souza TT, Correr CJ, Pontarolo R. Efficacy and safety of biologic therapies for systemic lupus erythematosus treatment: systematic review and meta-analysis. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy.* Apr 2014;28(2):211-228.
10. Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, et al. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology.* Feb 2014;41(2):300-309.
11. G. Bertias1 JPAI, J. Boletis3, S. Bombardieri4, R. Cervera5, C. Dostal6, J. Font5+, I. M. Gilboe7, F. Houssiau8, T. Huizinga9, D. Isenberg10, C. G. M. Kallenberg11, M. Khamashta12, J. C. Piette13, M. Schneider14, J. Smolen15, G. Sturfelt16, A. Tincani17, R. van Vollenhoven18, C. Gordon19, D. T. Boumpas1. EULAR RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE). Report of a Task Force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). 2008.
12. Specchia ML, de Waure C, Gualano MR, et al. Health technology assessment of belimumab: a new monoclonal antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. *BioMed research international.* 2014;2014:704207.
13. Systemic lupus erythematosus (active) - belimumab: appraisal consultation document 2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2013: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag273/documents/systemic-lupus-erythematosus-active-belimumab-appraisal-consultation-document-2>.
14. BENLYSTA (belimumab). Common Drug Review. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. ; 2012. Accessed 07 17 2015.
15. belimumab, 120mg and 400mg powder for concentrate for solution for infusion (Benlysta®). GlaxoSmithKline. Scottish Medicines Consortium2012. Accessed 07 17 2015.
16. Belimumab (Benlysta). Blue Cross Blue Shield of North Carolina: <https://www.bcbsnc.com/assets/services/public/pdfs/medicalpolicy/belimumab%20benlysta.pdf>. Accessed 07 17 2015.
17. Belimumab (Benlysta®). Health Partners: <https://www.healthpartners.com/public/coverage-criteria/belimumab/>. Accessed 07 17 2015.
18. Benlysta® (Belimumab). Policy number: 250. Blue Cross Blue Shield of Alabama: <https://www.bcbsal.org/providers/policies/final/250.pdf>. Accessed 07 17 2015.
19. Belimumab (Benlysta®). Policy: DRUG 00044. Anthem: https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_c138798.htm. Accessed 07 17 2015.

20. BENLYSTA (belimumab). *Blue of California*: https://www.blueshieldca.com/sites/medicare-2013/documents/PA_CY2013_BENLYSTA_belimumab_MCweb.pdf. Accessed 07 17 2015.
21. Belimumab (Benlysta®). Policy number: MP-2.155. Capital Blue: https://www.capbluecross.com/wps/wcm/connect/dd147c16-54c1-4812-ac00-4b3e86d67a10/Belimumab_Benlysta_4-1-15.pdf?MOD=AJPERES. Accessed 07 17 2015.
22. Benlysta® (belimumab). Policy Number: 2014D0046C. UnitedHealthcare: https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Tools%20and%20Resources/Policies%20and%20Protocols/Medical%20Policies/Drug%20Policies/Benlysta_DP.pdf. Accessed 07 17 2015.
23. Aetna. Belimumab (Benlysta. Policy number)0818. http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0818.html. Accessed 17 07 2015.
24. Belimumab. Blue Cross Blue Shield of Rhode Island: https://www.bcbsri.com/sites/default/files/polices/Belimumab_1.pdf. Accessed 07 17 2015.