



INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Lupus Eritematoso Sistémico

Tecnología Sanitaria Evaluada: Belimumab

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

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.
Ley N° 20.850. “Ley Ricarte Soto”.

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Lupus Eritematoso Sistémico. Santiago, MINSAL 2018.

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

Fecha 2ª Edición: Agosto 2018



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN	5
3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA	5
4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS	5
5. RESUMEN EJECUTIVO	6
Eficacia de los tratamientos	6
Análisis Económico.....	7
Implementación y efectos en las redes asistenciales	7
6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	8
Diagnóstico e identificación de subgrupos	8
7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	9
Alternativas no farmacológicas.....	9
Alternativas farmacológicas.....	9
Terapias para pacientes resistentes.....	9
8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS	10
Belimumab	10
9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO	11
10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS	12
10.a Eficacia de los tratamientos.....	12
Belimumab	12
10.b Seguridad de los tratamientos	19
Belimumab	19
11. ANÁLISIS ECONÓMICO	21
Resultados y descripción de la evidencia encontrada	21
Acuerdos de riesgo compartido	26
Costo por paciente.....	27
Impacto presupuestario.....	27
12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES	29
13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	30
14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN	32
15. CONCLUSIÓN	33
16. REFERENCIAS	34

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

1. INTRODUCCIÓN

Se considerarán para su evaluación aquellas solicitudes realizadas conforme al Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la Ley N° 20.850. Estas solicitudes no son vinculantes para el Ministerio de Salud, debiendo, sin embargo, tomar especialmente en cuenta aquellas solicitudes y opiniones que hayan sido realizadas por sus comisiones técnicas asesoras y por las asociaciones de pacientes incluidas en el Registro de Asociaciones de Pacientes que crea la Ley 20.850.

De igual forma, para ser incorporadas en el proceso de evaluación científica de la evidencia, cada intervención debe cumplir con los criterios establecidos en el Artículo 6º del Reglamento mencionado, según lo indicado en el Numeral 9 del presente informe.



2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN

Belimumab

3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Lupus Eritematoso Sistémico.

4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Belimumab para pacientes adultos con Lupus Eritematoso sistémico (LES) activo, con autoanticuerpos positivos, que estén recibiendo tratamiento estándar.

5. RESUMEN EJECUTIVO

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, que se caracteriza por un curso cíclico con remisiones y recaídas, pudiendo causar discapacidad física y funcional importante, además de numerosas manifestaciones clínicas afectando múltiples sistemas del organismo.

Su prevalencia oscila entre 6 a 178 casos por 100.000 habitantes a nivel mundial, mientras que la incidencia oscila entre 0,3 a 23,7 casos por 100.000 habitantes.

Este informe evalúa el uso de belimumab para el tratamiento de pacientes adultos con LES activo que sean resistentes al tratamiento estándar.

Esta condición de salud cuenta con cobertura financiera por GES, no obstante el tratamiento en evaluación no se encuentra en la canasta de prestaciones.

Eficacia de los tratamientos

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

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

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

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

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

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

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

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

Análisis Económico

Se encontraron 5 estudios que evaluaron la costo-efectividad del tratamiento con belimumab para pacientes con LES en distintos países. Todos los estudios estiman que belimumab sería costo-efectivo en cada uno de los contextos evaluados en comparación con tratamiento estándar. Al respecto, se debe considerar que todos estos estudios contaron con el financiamiento o patrocinio del laboratorio fabricante de este medicamento.

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

El cálculo del impacto presupuestario de este tratamiento estima una población que recibiría tratamiento con belimumab para esta condición de salud de 718 pacientes, con un costo de \$MM 4.766 el primer año de implementación de esta intervención sanitaria.

Implementación y efectos en las redes asistenciales

Se recomienda su implementación con observaciones. Lo anterior, debido a que existe la oferta de la Red GES establecida para pacientes con LES, sin embargo, existen limitaciones en cuanto a la disponibilidad de horas de especialista para el seguimiento requerido de los casos de mayor complejidad.

Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorable / No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Lupus Eritematoso Sistémico	Belimumab	Si	Favorable	No se excluye	Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación.

6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

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

La enfermedad se puede presentar a cualquier edad, pero es más común entre los 30 y 50 años, con una predominancia en mujeres (1 hombre por cada 9 mujeres), no obstante el porcentaje de hombres afectados aumenta con la edad (4).

El LES puede afectar simultáneamente numerosos sistemas del organismo por lo que provoca gran morbilidad, la que está causada por infecciones, enfermedad cardiovascular acelerada, y por complicaciones de la insuficiencia renal. Las tasas de supervivencia publicadas en Chile son 92% a los 5 años, 77% a los 10 años y 66% a 15 años (5). La prognosis de esta enfermedad varía de acuerdo a la rapidez con la que avance la enfermedad, lo que en múltiples casos está determinado por el diagnóstico temprano de esta enfermedad (5).

En cuanto a su epidemiología, para la prevalencia de esta enfermedad se estima una incidencia global que varía entre 0,3 a 23,7 por 100.000 personas, mientras que la prevalencia se encuentra un rango entre 6,5 y 178 por 100.000 habitantes (6).

Diagnóstico e identificación de subgrupos

Los pacientes con manifestaciones clínicas de LES (fiebre, artralgias/artritis, eritema malar, serositis, síndrome nefrótico, alteraciones neuropsiquiátricas y otras), simultáneas o aditivas, deben realizarse exámenes complementarios como hemograma en búsqueda de citopenias, examen de orina en búsqueda de proteinuria y signos de nefritis, y una búsqueda del fenómeno autoinmune mediante la presencia de Anticuerpos Antinucleares (ANA).

En ese contexto, la presencia de ANA positivo¹ hace muy sugerente el diagnóstico de LES e indica la pesquisa de auto-anticuerpos más específicos de esta enfermedad (anti-dsDNA, anti ENA) (5).

De manera general, los pacientes con LES son tratados con antimaláricos y con Antinflamatorios No Esteroidales (AINEs) como primera línea de tratamiento. Sin embargo, existe una fracción de pacientes en los cuales su enfermedad se mantiene activa en un alto grado, a pesar de estar bajo la terapia convencional.

¹ Examen incluido en Listado Específico de Prestaciones GES.

7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Alternativas no farmacológicas

El uso de protección solar para prevenir la exposición a radiación UV es importante en pacientes con LES, dado que ésta podría exacerbar su reacción (5,7). Similar es el caso del tabaquismo, que también incrementaría la actividad de la enfermedad (8) y, por lo tanto, también está contraindicado en pacientes con esta patología.

Alternativas farmacológicas

Dada la variedad de síntomas que esta enfermedad puede presentar, los tratamientos también presentan una gran diferencia entre pacientes. Sin embargo, de manera general todos los pacientes con LES en algún nivel de actividad son tratados con hidroxicloroquina o cloroquina, u otros antimaláricos (5,9,10). Por otro lado, el uso de corticoides como la prednisona o la metilprednisolona, y AINEs es también recomendado (5), además del uso de drogas antihipertensivas, estatinas e inmunosupresores (10).

Terapias para pacientes resistentes

Por lo general se considera el uso de Belimumab y Rituximab para pacientes con LES resistentes a las terapias farmacológicas mencionadas anteriormente, pese a que éste último no cuenta con indicación para la patología. Por otro lado, también se ha documentado el uso de ciclosporina y de inmunoglobulinas (5).

Actualmente, el Lupus Eritematoso Sistema es uno de los problemas de salud incluidos en las Garantías Explícitas en Salud (GES), aunque el tratamiento evaluado no cuenta con cobertura financiera.

8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Belimumab es un anticuerpo monoclonal humano de IgG1 λ , producido a partir de una línea celular de mamíferos (NS0) mediante tecnología de ADN recombinante.

Belimumab

Registro e Indicación

Belimumab cuenta con registro en el ISP e indicación para la condición evaluada.

Presentaciones

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
B-2264/17	BENLYSTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg	2012-07-18	GLAXOSMITHKLINE CHILE FARMACÉUTICA LTDA.
B-2263/17	BENLYSTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 120 mg	2012-07-18	GLAXOSMITHKLINE CHILE FARMACÉUTICA LTDA.

Laboratorio

Benlysta® (Glaxosmithkline Chile).

Posología

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

9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Las tecnologías evaluadas en el presente informe cumplen los criterios establecidos en el artículo n.º 6 del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7º y 8º de la Ley N° 20.850. Estos son:

1. Cobertura por la Ley 20.850: Las solicitudes de incorporación sólo pueden versar sobre diagnósticos o tratamientos basados ambos en exámenes diagnósticos y de seguimiento y, en el caso de tratamientos, además en medicamentos, elementos de uso médico o alimentos.
2. Pertinencia de la indicación: Los diagnósticos y tratamientos evaluados deberán, al momento de la solicitud, contar con registro o autorización con la indicación para la que ha sido propuesta la evaluación, en algún país que cuente con una autoridad regulatoria de alta vigilancia sanitaria (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue extraída con fecha máxima el 29 de junio de 2018, del sitio electrónico del Instituto de Salud Pública.
3. Seguridad: Los diagnósticos y tratamientos evaluados no deberán tener reportes de reacciones adversas serias que hayan implicado una recomendación de restricción de uso en el grupo de pacientes a evaluar o hayan sido cancelados o suspendidos los permisos o registros por alguna autoridad regulatoria de referencia (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue provista por el Instituto de Salud Pública mediante Ordinario N.º 591 del 05 de junio de 2018.
4. Umbral: Sólo podrán ser objeto de evaluación aquellos diagnósticos y tratamientos cuyo costo sea igual o superior al umbral nacional al que se refiere el artículo 6º de la ley y que se encuentra fijado, a la fecha de elaboración de este informe, en \$2.418.399, según consta en el Decreto N.º 80 del 23 de octubre de 2015, de los Ministerios de Salud y Hacienda.
5. Disponibilidad del Fondo: Los presupuestos estimados de diagnósticos y tratamiento evaluados no deben superar el 110% del fondo disponible que fija el Ministerio de Hacienda, previo al proceso de solicitud de información a proveedores. Para efectos de la determinación del cumplimiento de este criterio, se utilizó la disponibilidad presupuestaria preliminar informada por el Ministerio de Hacienda a través del Ordinario N.º 659 del 24 de abril de 2018, fijándose un gasto máximo de \$5.905 Millones de pesos (110% del fondo disponible) para el año 2019.

10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

10.a Eficacia de los tratamientos

En esta etapa se evaluó la eficacia de belimumab en pacientes adultos (≥ 18 años) con LES con respuesta inadecuada a la terapia convencional de primera línea.

Belimumab

Población: Personas con LES con un alto grado de actividad de la enfermedad, pese a estar bajo tratamiento convencional.

Intervención: Belimumab

Comparación: Placebo

Desenlaces (outcomes): SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment– Systemic Erythematosus Lupus Disease Activity Index)
PGA (Physician Global Assessment)
BILAG (British Isles Lupus Assessment Group)
SRI (Systemic Erythematosus Lupus Responder Index)
FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)

Resultados de la búsqueda de evidencia

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

Tabla 1. Características de la evidencia seleccionada

<p>Cuál es la evidencia seleccionada</p>	<p>Siete revisiones sistemáticas publicadas entre los años 2010 y 2016 (11–17), que incluyen 4 Ensayos Controlados Aleatorizados (ECAs), que son descritos en 7 publicaciones (19–25).</p> <p>Para mayores detalles consultar Matriz de Evidencia.²</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Criterios de inclusión: Pacientes adultos (>=18 años) con LES, resistentes a la terapia convencional, pero que mantuvieron este tratamiento (corticoides, antimaláricos e inmunosupresores) durante la intervención.</p> <p>Se excluyen pacientes con enfermedad renal severa al inicio del tratamiento.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>Belimumab en dosis de 10 mg por kg, en que se compare su eficacia contra placebo.</p> <p>En ambas ramas de tratamiento, los pacientes mantuvieron su terapia convencional.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces se midieron</p>	<p>Las distintas revisiones sistemáticas reportaron, entre otros, los siguientes desenlaces: tasa de respuesta según Índice SRI, reducción de 2/4 o más puntos en escala SELENA-SLEDAI, cambio porcentual en escala SELENA-SLEDAI, reducción de dosis de prednisona en más de 25%/50%, hasta 7.5 mg por día, anticuerpo anti-dsDNA de positivo a negativo, cambio en niveles de anticuerpo anti-dsDNA, normalización de niveles de bajo C3 (<90 mg/dL, sin nuevas erupciones (flares) de intensidad 1A o 2B BILAG, tiempo a la primera erupción(flare), número de erupciones (flares) severas, número de pacientes sin empeorar según escala BILAG/PGA, cambio en escala PGA, escala SF-36, y cambio en linfocitos CD20 + células B.</p>

² Belimumab para lupus eritematoso sistémico

<https://www.epistemonikos.org/es/documents/090460dce11e2ada19d6343e8c79781a03196247/matrix?current=59415b086ec0d605b9ce958d>

	Estos indicadores fueron medidos a 12, 24, 52 y 76 semanas del inicio del tratamiento.
Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados	Los estudios incluidos fueron financiados por GlaxoSmithKline (19,20,23–25) o este laboratorio tuvo presencia en el equipo de investigación (21,22).

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



Resumen de resultados

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

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

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

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

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

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

Tabla 2. Resumen de evidencia para Belimumab

Belimumab versus placebo para Lupus Eritematoso Sistémico ^a						
Pacientes	Adultos con Lupus Eritematoso Sistémico resistentes a terapia convencional.					
Intervención	Belimumab + tratamiento convencional					
Comparación	Placebo + tratamiento convencional					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Belimumab	CON Belimumab	Diferencia (IC 95%)		
Tasa de Respuesta SRI a las 52 semanas	RR 1,31 (1,15 a 1,49) Nº de participantes: 1125 (2 ECAs)	386 por 1000	506 por 1000	120 más (58 más a 189 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Los pacientes que reciben Belimumab probablemente tienen una mayor tasa de respuesta (según índice SRI) que los pacientes tratados con placebo
Reducción en al menos 4 puntos en SELENA-SLEDAI a las 52 semanas	RR 1,29 (1,13 a 1,46) Nº de participantes: 1125 (2 ECAs)	407 por 1000	526 por 1000	118 más (53 más a 187 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	El número de pacientes que reduce en al menos 4 puntos el valor de la escala SELENA-SLEDAI a las 52 semanas es probablemente menor cuando éstos reciben Belimumab, en comparación a placebo.
Cambio porcentual en escala PGA desde el inicio hasta las 52 semanas	NA Nº de participantes: 224 (1 ECA)	Reducción de 22%	Reducción de 37%	MD 19,2 puntos porcentuales menor (20,51 menor a 17,89 menor)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La evaluación global del paciente por la actividad de la enfermedad (medido con la escala PGA) se reduce en una mayor proporción, en los pacientes que reciben Belimumab, en comparación a los que reciben

						placebo.
Reducción dosis corticoides (más de un 50%) a las 52 semanas	RR 1,64 (1,14 a 2,36) Nº de participantes: 224 (1 ECA)	274 por 1000	450 por 1000	176 más (38 más a 373 más)	⊕⊕○○ Baja ^b	El número de pacientes que reducen su dosis de corticoides en más de un 50% sería mayor al ser tratados con Belimumab. La certeza en la evidencia es baja.
Anticuerpo anti-dsDNA positivo a negativo a las 52 semanas	RR 3,97 (1,42 a 11,04) Nº de participantes: 1113 (3 ECAs)	420 por 1000	167 por 1000	125 más (18 más a 422 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a,c}	El uso de Belimumab implicaría un aumento del número de pacientes que pasan de positivo a negativo en el test de anticuerpo anti-dsDNA. La certeza en la evidencia es baja
Normalización de niveles C3 a las 52 semanas	RR 2,24 (1,55 a 3,23) Nº de participantes: 378 (2 ECAs)	170 por 1000	382 por 1000	211 más (94 más a 380 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Los niveles de C3 probablemente son normalizados en una mayor proporción en pacientes que reciben Belimumab, en comparación a los que reciben placebo.
Efectos adversos 3 y 4 A las 52 y 76 semanas	RR 1,04 (0,82 a 1,32) Nº de participantes: 2.203 (4 ECAs)	170 por 1000	177 por 1000	7 más (31 menos a 54 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	El uso de belimumab probablemente no se asocie a una mayor frecuencia de eventos adversos.
<p>ME: Margen de error (Intervalo de confianza del 95%). RR: Riesgo relativo. CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media ECA: Ensayo Controlado Aleatorizado; NA: No aplica;</p> <p>GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.</p> <p>El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). El riesgo sin belimumab está basado en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos.</p>						



^a. Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad de un efecto clínicamente irrelevante.

^b Se disminuyó doblemente la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad de un efecto clínicamente irrelevante, y un efecto clínicamente relevante.

^c Heterogeneidad presente en el meta-análisis (inconsistencia)

Otras consideraciones para la toma de decisión

- **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Los desenlaces que fueron incluidos en este resumen son aquellos considerados como críticos en la toma de decisión por los autores de esta síntesis, con el apoyo de expertos en el área. No obstante, se puede contrastar los desenlaces presentados en la tabla 2, con los reportados por las revisiones, y que son descritos en la tabla 1. De todos modos, existe alguna incertidumbre en términos de cuáles serían los desenlaces más relevantes para los pacientes. Más aún, algunas agencias internacionales han cuestionado esta evidencia por no presentar efecto en desenlaces relevantes para el paciente.

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

Se privilegió considerar el máximo plazo de seguimiento con el que se contaba en cada estudio, y buscar agrupar diferentes ensayos clínicos para otorgar mayor poder estadístico a los meta-análisis. De esta forma, se eligieron fundamentalmente los desenlaces a 52 semanas, no considerando el tiempo de seguimiento de 76 semanas reportado por un estudio. Sin embargo, las conclusiones de éste no cambiaban sustancialmente.

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



10.b Seguridad de los tratamientos

Belimumab

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en la EMA

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

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

Las categorías de frecuencia utilizadas para reacciones adversas son:

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

El ISP notifica 3 reacciones adversas a Belimumab entre enero de 2016 y junio de 2017, de las cuales 1 es calificada como seria (gripe, recuperada sin secuelas). Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.



11. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se evaluaron económicamente el tratamiento con belimumab en pacientes adultos con Lupus Eritematoso Sistémico cuya enfermedad progresa después de tratamiento de primera línea.

Resultados y descripción de la evidencia encontrada

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

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

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

Los resultados de la literatura encontrada para belimumab en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico que no responden a tratamiento de primera línea son presentadas en la Tabla 4.

Tabla 4. Resumen de las evaluaciones económicas encontradas

Autor (Año)	País, moneda, año.	Población	Comparación	Perspectiva	Horizonte temporal	Costo del tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones del estudio
BELIMUMAB											
Walczak J. et al 2013 (31)	Polonia, Zloty NR	Adultos con LES con alta actividad de la enfermedad	Belimumab+ SOC vs SOC	Pagador del sistema de salud	Toda la vida	Costos médicos directos: costo del medicamento, administración, diagnóstico, monitoreo y costos relacionados a la actividad de la enfermedad. No se reportan las cifras de costos.	Se entregan resultados para dos poblaciones de pacientes. El ICUR es de 113.986 PLN/QALY (población TP1) y 108.744 PLN/QALY (población TP2) TP1: pacientes con anti-dsDNA positivo, bajo nivel de complemento y puntaje en escala SELENA-SLEDAI de \geq 10. TP2: pacientes con anti-dsDNA positivo, bajo nivel de complemento, puntaje en escala	No se reporta.	GlaxoSmithKline	NR	El estudio concluye que, no habiendo actualmente otro tratamiento efectivo en Polonia, el reembolso para Belimumab brindaría acceso a un tratamiento seguro y eficaz, mejorando la calidad de vida a los pacientes. Aunque los resultados del estudio se encuentran levemente por sobre los umbrales de pago de Polonia.

							SELENA-SLEDAI de ≥ 6 y la necesidad de uso de corticoides.				
Gouveia M. et al 2013 (32)	Portugal, euros, NR	Pacientes con LES con alta actividad de la enfermedad	Belimumab+ SOC vs SOC	Sociedad	Toda la vida	Costos directos e indirectos. Los costos incrementales de Belimumab + SOC vs SOC son de 8.400 euros.	25.917 euros /QALY	El análisis de sensibilidad probabilístico arroja que la probabilidad de que el tratamiento sea costo-efectivo es de 59% para un umbral de € 30.000/QALY, siendo el RCEI (mediana) de € 27.932/QALY (IC 95%: € 14.215/QALY - € 52.279/QALY) . Las variables que se sensibilizaron fueron costos de seguimiento, duración de tratamiento, tasa de descuento y la exclusión de costos indirectos.	GlaxoSmithKline	30.000 euros por QALY	El estudio concluye que añadir Belimumab a SOC es costo-efectivo.
Pierotti et	Italia,	Pacientes	Belimumab +	Pagador del	Toda la	Costos	32.859 euros	Siendo el	GlaxoSmithKline	La	El estudio



al 2015 (33)	euros, 2011	con LES con alta actividad de la enfermedad	SOC vs SOC	sistema de salud	vida	directos e indirectos. En particular, los costos directos se relacionan a análisis diagnósticos, visitas a especialistas, y costos asociados a daño de órganos. Los costos directos por paciente de la terapia estándar son 125.234 euros y al agregar belimumab se llega a \$142.921 euros.	por QALY. Cuando se excluyen costos indirectos el resultado es de 28.754 euros por QALY.	umbral de costo-efectividad de 30.000 euros, belimumab es 29.1% más probable de ser costo efectivo comparado con SOC. Si el umbral es de 40.000 euros, belimumab es 84.3% más probable de ser costo efectivo.		Asociación Italiana de Economía de la Salud sugiere un umbral entre 25.000 y 40.000 euros.	concluye que belimumab en el contexto italiano podría ser recomendado como costo-efectivo
Athanasakis et al 2016 (34)	Grecia, euros NR	Pacientes con LES con alta actividad de la enfermedad	Belimumab+ SOC vs SOC	Pagador del sistema de salud	Toda la vida	Los costos directos consisten en los costos asociados a la actividad asociada al tratamiento de corto plazo, costos asociados a daño de órganos, tratamiento de SOC y costos de	27.254 euros / QALY	NR	GlaxoSmithKline	NR	El estudio concluye que Belimumab puede ser considerado como un complemento para SOC en Grecia.



						administración de belimumab. No reporta cifras de costos.					
Vallejo-Aparicio L.A et al 2014 (35)	España, euros 2014	Pacientes con LES con alta actividad de la enfermedad	Belimumab+ SOC vs SOC	Sociedad y sistema de salud	Toda la vida	Costos directos: del medicamento, administración y monitoreo del mismo, y costos asociados al daño de órganos. No se reportan cifras de costos.	El costo por QALY es de 23.158 euros desde una perspectiva societal. Por su parte, desde la perspectiva del sistema de salud el costo por QALY es de 35.640 euros	Análisis de sensibilidad probabilístico : considerando un umbral de costo efectividad de 30.000 euros, belimumab es costo efectivo en un 68% de los escenarios	GlaxoSmithKline	£30.000	Los resultados del caso base muestran que el belimumab es rentable desde la perspectiva de la sociedad española. Desde la perspectiva del NHS, el modelo proporciona resultados que se encuentran dentro de un umbral aceptable teniendo en cuenta la prevalencia y la gravedad de la enfermedad.

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



Recomendaciones de otras agencias

Las recomendaciones encontradas en otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias son:

NICE (Reino Unido). Belimumab se recomienda como una opción adicional para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico activo de anti-cuerpos positivo en adultos solo si se aplica todo lo siguiente³:

- Hay evidencia de actividad de enfermedad serológica (definida como ADN positivo de doble cadena y bajo complemento) y una puntuación del Índice de actividad de la enfermedad de lupus eritematoso sistémico (SELENA-SLEDAI) mayor o igual a 10. a pesar del tratamiento estándar.
- El tratamiento con Belimumab se continúa más allá de las 24 semanas solo si el puntaje SELENA-SLEDAI ha mejorado en 4 puntos o más.
- La compañía ofrece Belimumab con el descuento acordado en el esquema de acceso a pacientes.

CADTH (Canadá): La agencia canadiense considera que existe demasiada incertidumbre con respecto a los beneficios clínicos de Belimumab que no permiten concluir con suficiente certeza sobre la costo-efectividad del mismo. Por esto, y dado que la estimación de la Razón de Costo Efectividad Incremental (RCEI) arroja un costo relativamente alto por QALY en comparación con el tratamiento estándar, no se recomienda su inclusión al listado⁴.

PBAC (Australia). No se encuentra recomendación para Belimumab en pacientes con Lupus Eritematoso.

ANVISA (Brasil). Los miembros de CONITEC emitieron en 2017 una recomendación preliminar desfavorable para la inclusión de Belimumab para pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico⁵.

Fondo Nacional de Recursos (Uruguay). Belimumab no se encuentra cubierto para Lupus Eritematoso Sistémico en el FNR.

Acuerdos de riesgo compartido

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

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta397/chapter/1-Recommendations>

⁴ https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Benlysta_April-27-12_e.pdf

⁵ http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Belimumabe_Lupus_eritematoso_sistemico_2017_CP.pdf

Por otro lado, las ofertas recibidas de laboratorios para Ley Ricarte Soto no contemplan acuerdos de riesgo compartido para Belimumab.

Precio máximo industrial

Para calcular el precio máximo industrial, se presenta el costo mínimo de adjudicación de compras públicas en 2017 para Belimumab (Benlysta®) 120 mg y 400 mg (viales).

En el caso del precio de referencia internacional, se utilizó el promedio de los 3 menores precios obtenidos de Argentina, Brasil, Colombia, México y Perú que fueron convertidos a USD, usando el tipo de cambio promedio de 2017 (649,9 \$/dólar). Para belimumab se utilizó el promedio de Brasil, Colombia y Perú.

Por último, el precio de las ofertas entregadas por proveedores se utilizó la cotización recibida a través del proceso de solicitud de información a proveedores.

Tabla 5. Precio Máximo Industrial de los tratamientos evaluados.

Tratamiento	Mercado Público	Precio de referencia internacional	Cotizaciones	Precio Máximo Industrial
Belimumab Vial 120 mg	\$58.139	\$69.630	\$58.139	\$58.139
Belimumab Vial 400 mg	\$193.792	\$243.487	\$193.792	\$193.792

No se considera IVA ni comisión de CENABAST.

Costo por paciente

Se considera la posología recomendada por EMA (La dosis recomendada es 10 mg/kg los Días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas). El precio promedio de venta en IMS entre julio y diciembre de 2017 es de \$256.240 (IVA incluido) por vial de 400 mg y de \$76.871 por vial de 120 mg. Se asume que el paciente representativo (moda) está durante todo el año en tratamiento. De esta forma, el costo anual es de \$7.302.795 por paciente.

Impacto presupuestario

Para estimar la cantidad de pacientes que se tratará cada año se utilizó las tasas de prevalencia e incidencia reportadas en Estudio de Verificación de Costos GES, que considera una prevalencia de 40 por 100.000 y una incidencia de 20 por 100.000 habitantes (36). A estas se asume que un 10% de los pacientes se tratarán con medicamentos biológicos, luego de que su enfermedad persista luego del tratamiento convencional (37). Además, en base a Ficha Técnica del medicamento se asume que la respuesta a la semana 52 es de 61,4%, es decir, este porcentaje de pacientes continua en tratamiento el próximo año. Con ello, el primer año se estima que recibirían tratamiento con belimumab 718 pacientes.

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento del 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile.

Tabla 6. Ofertas recibidas por parte de laboratorios.

Tratamiento	Presentación	Precio ofertado ¹
Belimumab	Vial 120 mg/5 ml	\$58.139
Belimumab	Vial 400 mg/5 ml	\$193.792

¹No incluye IVA y Comisión CENABAST

No se contempló que exista un diagnóstico que signifique una barrera de entrada a alguno de estos tratamientos, por lo que no se consideró en la estimación del impacto presupuestario. Con esto, la proyección presupuestaria de estos tratamientos es la siguiente:

Tabla 3. Proyección presupuestaria

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Belimumab	\$4.766	\$5.093	\$5.593	\$6.007	\$6.370

Millones de pesos chilenos



12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

Nombre Patología: Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

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

Especialidades requeridas: Reumatología, nefrólogo.

Equipo Profesional de Apoyo: Enfermería, anatomopatólogo

Exámenes Asociados: Biopsia renal

Otros requerimientos: Administración evaluación de terapia biológica con monitorización

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

Conclusión: Recomendación media alta

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

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

Puede existir brecha en el recurso cama con monitorización.

13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

Repercusiones éticas

Respecto de la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia de Belimumab estos cuentan con el patrocinio, financiamiento o participación en la investigación de laboratorio GlaxoSmithKline.

En cuanto a las evaluaciones económicas reportadas, todas son financiadas por laboratorio GlaxoSmithKline.

Repercusiones sociales

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



Repercusiones Jurídicas

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran litigios ni acuerdos extracontractuales para belimumab.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Sí, el informe se ajusta a derecho.
Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	Sí, la oferta es presentada en pesos y la vigencia es mayor a la requerida, por lo que se considera viable desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí.

14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN

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



15. CONCLUSIÓN

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

16. REFERENCIAS

1. Boumpas DT, Austin HA, Fessler BJ, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts: part 1: renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med. Am Coll Physicians*; 1995;122(12):940–50.
2. Boumpas DT, Fessler BJ, Austin III HA, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic Lupus Erythematosus: Emerging Concepts: Part 2: Dermatologic and Joint Disease, the Antiphospholipid Antibody Syndrome, Pregnancy and Hormonal Therapy, Morbidity and Mortality, and Pathogenesis. *Ann Intern Med. Am Coll Physicians*; 1995;123(1):42–53.
3. Carter EE, Barr SG, Clarke AE. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nat Rev Rheumatol. Nature Research*; 2016;12(10):605–20.
4. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Lupus eritematoso sistémico. *Med Lab*. 2008;14(05-06):211–23.
5. MINSAL. Guía Clínica GES Lupus Eritematoso Sistémico. 2013.
6. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol [Internet]*. Taylor & Francis; 2017 Aug 3;13(8):799–814. Available from: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1327352>
7. Lehmann P, Homey B. Clinic and pathophysiology of photosensitivity in lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2009 May;8(6):456–61.
8. Ghaussy NO, Sibbitt W, Bankhurst AD, Qualls CR. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003 Jun;30(6):1215–21.
9. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis [Internet]*. 2010 Jan;69(1):20–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19103632>
10. Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Kim S, Craig JC, Tong A. Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Arthritis Care Res (Hoboken) [Internet]*. 2015 Oct;67(10):1440–52. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.22591>
11. Aytan J, Bukhari MAS. Use of biologics in SLE: a review of the evidence from a clinical perspective. *Rheumatology [Internet]*. 2016 May;55(5):775–9. Available from: https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/rheumatology/55/5/10.1093_rheumatology_kev346/2/kev346.pdf?Expires=1497972706&Signature=AhLxGwhGb5pxbMHT5rFlItBgZP4WDOHEgQYsqKfRsPfGo2AytnNMQaziHUke-wC83echuitEge2tBX%7B~%7D4zDILsZDsvMlkv
12. Wei L-Q, Liang Y, Zhao Y, Liang H-T, Qin D-C, She M-C. Efficacy and Safety of Belimumab Plus Standard Therapy in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-analysis. *Clin Ther [Internet]*. 2016 May [cited 2017 Jun 19];38(5):1134–40. Available from: http://ac.els-cdn.com/S0149291816300911/1-s2.0-S0149291816300911-main.pdf?_tid=81a6ff46-54f4-11e7-8a1c-00000aacb35e&acdnt=1497879658_b2425617ee254f888f4502d3b3a2c532
13. Specchia ML, de Waure C, Gualano MR, Doria A, Turchetti G, Pippo L, et al. Health technology assessment of belimumab: a new monoclonal antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Biomed Res Int [Internet]*. Hindawi Publishing Corporation; 2014 [cited 2017 Jun 19];2014:704207. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25243173>
14. Borba HHL, Wiens A, de Souza TT, Correr CJ, Pontarolo R. Efficacy and Safety of Biologic

- Therapies for Systemic Lupus Erythematosus Treatment: Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs* [Internet]. 2014;28(2):211–28. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40259-013-0074-x>
15. Yuen H, Cunningham M. Optimal management of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. Dove Press; 2014 Oct [cited 2017 Jun 19];10:775. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25328393>
 16. Kandala N-B, Connock M, Grove A, Sutcliffe P, Mohiuddin S, Hartley L, et al. Belimumab: a technological advance for systemic lupus erythematosus patients? Report of a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. BMJ Publishing Group; 2013 Jul;3(7):e002852. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23872289>
 17. Wiglesworth AK, Ennis KM, Kockler DR. Belimumab: A BLYS-Specific Inhibitor for Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2010;44(12):1955–61. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1P360>
 18. European Medicines Agency (EMA). Benlysta (belimumab) [Internet]. 2016 [cited 2017 Aug 24]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002015/human_med_001466.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
 19. Navarra S, Guzman R, Gallacher A, Levy RA, Li EK, Thomas M, et al. Belimumab, a BLYS-specific inhibitor, reduced disease activity, flares and prednisone use in patients with active SLE: efficacy and safety results from the phase 3 BLISS-52 study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(12):3859.
 20. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. Wiley Online Library; 2011;63(12):3918–30.
 21. Furie R, Stohl W, Ginzler EM, Becker M, Mishra N, Chatham W, et al. Biologic activity and safety of belimumab, a neutralizing anti-B-lymphocyte stimulator (BLYS) monoclonal antibody: a phase I trial in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. BioMed Central; 2008;10(5):R109.
 22. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. Wiley Online Library; 2009;61(9):1168–78.
 23. Van Vollenhoven R, Zamani O, Wallace D, Tegzova D, Merrill J, Chatham W, et al. Belimumab, a BLYS-specific inhibitor, reduces disease activity and severe flares in seropositive SLE patients: BLISS-76 study. In: *CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY. CLINICAL & EXPER RHEUMATOLOGY VIA SANTA MARIA 31, 56126 PISA, ITALY*; 2011. p. 215.
 24. Navarra S V, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2011 Feb;377(9767):721–31. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673610613542>
 25. Strand V, Levy RA, Cervera R, Petri MA, Birch H, Freimuth WW, et al. Improvements in health-related quality of life with belimumab, a B-lymphocyte stimulator-specific inhibitor, in patients with autoantibody-positive systemic lupus erythematosus from the randomised controlled BLISS trials. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 May;73(5):838–44. Available from:

- <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2012-202865>
26. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined Oral Contraceptives in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Dec 15;353(24):2550–8. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa051135>
 27. Liang MH, Socher SA, Roberts WN, Esdaile JM. Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1988 Jul;31(7):817–25. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.1780310701>
 28. Symmons DP, Coppock JS, Bacon PA, Bresnihan B, Isenberg DA, Maddison P, et al. Development and assessment of a computerized index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Members of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). *Q J Med* [Internet]. 1988 Nov;69(259):927–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3271336>
 29. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, Stohl W, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2009 Sep 15;61(9):1143–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19714615>
 30. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2003 Dec 16;1:79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678568>
 31. Walczak J, Kopel J, Sołtys E, Dziurda D. Cost-Utility Analysis (CUA) of Belimumab (BEL) in the Treatment of Adult Patients with Active, Autoantibody-Positive Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Value Heal. Elsevier*; 2013;16(7):A385.
 32. Gouveia M, Borges M, Augusto M, Costa J, Treur M, Lopes S. Cost-effectiveness and cost-utility analysis of belimumab for the treatment of patients with systemic lupus erythematosus in Portugal. *Value Heal. Elsevier*; 2013;16(7):A384.
 33. Pierotti F, Palla I, Treur M, Pippo L, Turchetti G. Assessment of the Economic Impact of Belimumab for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus in the Italian Setting: A Cost-Effectiveness Analysis. Bayry J, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 Oct 21;10(10):e0140843. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0140843>
 34. Athanasakis K, Karampli E, Ollandezos M, Igoumenidis M, Karabela P, Psomali D, et al. Belimumab for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus (Sle) In Greece: A Cost-Effectiveness and Cost-Utility Analysis. *Value Heal. Elsevier*; 2014;17(7):A532–3.
 35. Vallejo-Aparicio LA, Díaz-Cerezo S, Parrondo J, García-Aparicio AM. Cost-Effectiveness Analysis of Belimumab In the Treatment of Adult Systemic Lupus Erythematosus (Sle) Patients With Positive Biomarkers In Spain. *Value Heal. Elsevier*; 2014;17(7):A530.
 36. MINSAL. Estudio de Verificación de Costos GES. 2016.
 37. Doria A, Amoura Z, Cervera R, Khamastha MA, Schneider M, Richter J, et al. Annual direct medical cost of active systemic lupus erythematosus in five European countries. *Ann Rheum Dis. BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism*; 2014;73(1):154–60.