

**GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA**  
**SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA**

**Recomendaciones sobre el uso de belimumab**  
**en lupus eritematoso sistémico**

**Grupo de Trabajo de Enfermedades Autoinmunes (GEAS)**

**Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)**



**COMITÉ DE REDACCIÓN**

**Coordinadores**

Manuel Ramos-Casals  
Guillermo Ruiz-Irastorza  
Juan Jiménez-Alonso  
Munther A. Khamashta

**Actualización Bibliográfica**

Cándido Díaz-Lagares  
Pilar Brito-Zerón

***Última fecha de actualización:***

***11 de abril de 2012***

## ÍNDICE

### **INTRODUCCIÓN METODOLOGÍA**

#### **A. EVALUACIÓN PRE-TERAPÉUTICA**

##### ***A1. Perfil del paciente***

##### ***A2. Evidencia de eficacia por órgano***

1. Afectación del estado general
2. Afectación mucocutánea
3. Afectación musculoesquelética
4. Afectación hematológica
5. Afectación de serosas
6. Vasculitis
7. Afectación del sistema nervioso central
8. Afectación renal

##### ***A3. Contraindicaciones y precauciones***

- a) Contraindicación absoluta
- b) Precauciones

#### **B. PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN**

##### ***B1. Pre-medicación***

##### ***B2. Preparación de la solución para perfusión***

- a) Reconstitución
- b) Dilución
- c) Conservación

##### ***B3. Pauta de administración***

#### **C. REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON LA INFUSIÓN**

##### ***C1. Prevalencia***

##### ***C2. Diagnóstico***

##### ***C3. Manejo y tratamiento***

##### ***C4. Reacciones de hipersensibilidad retardada***

##### ***C5. Anticuerpos anti-belimumab***

#### **D. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE TRATADO CON BELIMUMAB**

##### ***D1. Evaluación de la respuesta***

##### ***D2. Determinaciones analíticas***

##### ***D3. Seguimiento clínico***

#### **E. COMPLICACIONES EN EL PACIENTE TRATADO CON BELIMUMAB**

##### ***E1. Infecciones***

##### ***E2. Complicaciones hematológicas***

##### ***E3. Trastornos psiquiátricos***

##### ***E4. Trastornos gastrointestinales***

##### ***E5. Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos***

## **F. USO DE BELIMUMAB EN SITUACIONES ESPECIALES**

*F1. Edad*

*F2. Etnia*

*F3. Peso corporal/IMC*

*F4. Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres*

*F5. Embarazo*

*F6. Lactancia*

*F7. Insuficiencia renal*

*F8. Insuficiencia hepática*

*F9. Vacunaciones*

*F10. Relación con otras terapias biológicas*

## **CONFLICTOS DE INTERESES**

### **ANEXOS**

#### **Anexo 1. Evaluación de actividad y definición de brote lúpico**

*a) Índice de actividad SELENA-SLEDAI*

*b) Índice de actividad PGA (evaluación médico)*

*c) Definición de brote lúpico*

## **INTRODUCCIÓN**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica que afecta en el 90% de las ocasiones a mujeres en edad fértil, y que cursa con un amplio espectro de manifestaciones clínicas e inmunológicas. La mayoría de pacientes siguen una evolución crónica y presentan brotes o exacerbaciones de la enfermedad, intercalados con períodos de inactividad. La incidencia y prevalencia del LES varían en función del área geográfica y de la etnia analizada, y en España se estima una prevalencia de cerca de 1 paciente por cada 2000 personas, y una incidencia de 2 nuevos casos por cada 100.000/habitantes-año (1).

La enfermedad es capaz de impactar muy negativamente en la calidad de vida del paciente y de comprometer de forma grave la vida produciendo daño irreversible de órganos vitales y, en el peor de los casos, la muerte. En estas situaciones debemos disponer del máximo número de opciones terapéuticas, ya que en ocasiones los pacientes no responden a las terapéuticas estandarizadas y puede ser necesario el uso de terapias de rescate.

Las terapias biológicas están basadas en la administración de diversos tipos de moléculas sintéticas relacionadas con la respuesta inmunitaria (anticuerpos, receptores solubles, citocinas o antagonistas de citocinas). El objetivo es la modulación de un determinado mecanismo molecular implicado en la etiopatogenia de la enfermedad autoinmune de base, intentando no alterar el resto de funciones inmunitarias del individuo o haciéndolo de la manera más leve posible. El uso de las terapias biológicas se ha extendido en los últimos años al campo de las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), especialmente al LES. Hasta el año 2011, estas enfermedades no estaban incluidas en las indicaciones terapéuticas aprobadas por las agencias reguladoras internacionales, por lo que su utilización quedaba restringida a los ensayos

clínicos y al uso compasivo para los casos refractarios a tratamientos convencionales, para los que se requiere la aprobación del Ministerio de Sanidad.

En 2011 la FDA y la EMA aprueban el uso de belimumab (2), un anticuerpo monoclonal humano que se une específicamente a la forma soluble de la proteína estimuladora de linfocitos B humanos, un factor de supervivencia de la célula B (BLyS, también conocido como BAFF y TNFSF13B) (3). Belimumab bloquea la unión de la forma soluble de BLyS a su receptor en las células B (4). Este bloqueo inhibe la supervivencia de las células B, incluyendo las células B autorreactivas, y reduce la diferenciación de células B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas (5). Los niveles de BLyS se encuentran elevados en pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunes (6), y se han correlacionado con la actividad lúpica (7). La Tabla 1 resume los 4 ensayos realizados con belimumab (8-11).

**Tabla 1. Ensayos clínicos que han evaluado belimumab en pacientes con LES**

Fase	Identificador	Población randomizada	N	Duración del tratamiento (dosis)
<b>I</b>	LBSL01 (NCT00657007)	LES con enf. estable $\geq 2$ meses antes del screening	70	21 días (1, 4, 10, or 20 mg/kg; 1 or 2 i.v. 21 días de separación)
<b>II</b>	LBSL02 (NCT00071487)	LES activo (SELENA-SLEDAI $\geq 4$ ) en el momento del screening, tratamiento estable del LES, ANA/DNA+ en algún momento	449	76 semanas (1, 4, 10 mg/kg i.v.; 52 semanas controladas con placebo, estudio de extension de 24 semanas adicionales)
<b>III</b>	BLISS-52 (NCT00424476)	LES activo (SELENA-SLEDAI $\geq 6$ ) en el momento del screening, tratamiento estable del LES, ANA/DNA+ en dos ocasiones independientes	865	52 semanas (1 or 10 mg/kg i.v., placebo)
<b>III</b>	BLISS-76 (NCT00410384)	LES activo (SELENA-SLEDAI $\geq 6$ ) en el momento del screening, tratamiento estable del LES, ANA/DNA+ en dos ocasiones independientes	819	76 semanas (1 or 10 mg/kg i.v., placebo); end point primario a las 52 semanas, extension de 24 semanas

Debido a que la información sobre el uso de este nuevo fármaco en el paciente con LES proviene exclusivamente de los resultados obtenidos en los ensayos randomizados, el Grupo de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) ha considerado útil la elaboración de un documento de consenso que establezca unas recomendaciones para el uso racional de este nuevo agente terapéutico. El objetivo final es ofrecer una guía terapéutica basada en la evidencia científica disponible en la actualidad sobre el uso de belimumab en pacientes con LES en la práctica clínica.

## **METODOLOGIA**

Se siguió la misma metodología empleada en las anteriores recomendaciones publicadas por el grupo (12). Como soporte para la evidencia científica disponible, se analizó la literatura publicada sobre la utilización de belimumab en pacientes adultos con LES (PubMed, enero 2000-febrero 2012). En base a la información disponible en la fecha de la última revisión bibliográfica, se redactó el presente documento consensuado por los miembros del Comité de Redacción.

Este documento va a ser el punto de partida para un proyecto de actualización continuada on-line (*wikiguía*), que se iniciará con la difusión de este documento a los miembros del Grupo de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Se irán recogiendo las aportaciones que realicen los miembros del GEAS bien sobre novedades bibliográficas o experiencia clínica propia, aportaciones que serán evaluadas y validadas por el Comité de Redacción, y que se incorporarán en la página web del grupo.

## A. EVALUACIÓN PRE-TERAPÉUTICA

La ficha técnica de belimumab (13) define que el fármaco “está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes adultos con LES activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento estándar”.

De forma más específica, las recomendaciones en la indicación terapéutica incluirían tanto la definición de un perfil general de paciente con LES candidato al tratamiento con belimumab, como indicaciones terapéuticas específicas órgano por órgano (**Tabla 2**).

**Tabla 2. Indicaciones GEAS para el uso de belimumab en pacientes con LES**

### *a) Generales*

1. Pacientes con LES y positividad mantenida a ANAs, preferiblemente con positividad a anti-DNA y/o hipocomplementemia.
2. Ausencia de respuesta a tratamiento habitual que incluya antipalúdicos, prednisona y al menos un inmunosupresor oral.
3. Necesidad de prednisona a dosis de mantenimiento superior a 7.5-15 mg/día para mantener la remisión, a pesar de antipalúdicos y al menos un inmunosupresor
4. Imposibilidad de utilización de los inmunosupresores indicados clínicamente por toxicidad o superación de la dosis acumulada recomendada.

### *b) Específicas (valorar refractariedad de acuerdo a Guía Clínica GEAS-SEMI)*

1. Afección mucocutánea grave refractaria.
2. Artritis grave refractaria.
3. Serositis grave refractaria.
4. Trombopenia < 30.000 refractaria o recidivante. Se considerará individualmente la administración previa de pulsos de dexametasona o la realización de esplenectomía.
5. Vasculitis cutánea refractaria.
6. Nefritis clase III, IV ó V no grave con recidiva en fase de mantenimiento.
7. Afección multisistémica refractaria

## **A1. Perfil general del paciente**

Por tanto y a la espera de futuros estudios post-comercialización, creemos razonable considerar el tratamiento con belimumab en pacientes con el mismo perfil que los que fueron incluidos en los ensayos clínicos (10,11) y que quedarían definidos por las siguientes características:

- 1. Edad:** los resultados de los ensayos terapéuticos disponibles se han realizado en pacientes mayores de 18 años.
- 2. Diagnóstico:** cumplimiento de los criterios clasificatorios vigentes para el LES, habiéndose descartado de forma razonable que la enfermedad de base del paciente no tenga un origen infeccioso o neoplásico.
- 3. Inmunología:** ANA  $\geq 1:80$  y/o anti-DNA  $\geq 30$  IU/mL, positivos en dos ocasiones previas y con al menos uno de ambos marcadores positivo en el momento de la evaluación pre-terapéutica. Especial atención al subgrupo de pacientes inmunológicamente activo (antiDNA + hipocomplementemia); los estudios han demostrado una mayor eficacia de belimumab en los pacientes inmunológicamente activos (14) y un incremento de 8 puntos porcentuales en la respuesta frente al placebo del subgrupo de pacientes con anti-dsDNA elevado e hipocomplementemia (14)
- 4. Actividad:** puntuación  $\geq 6$  en la escala SELENA-SLEDAI (**Anexo 1**).
- 5. Refractariedad:** imposibilidad de alcanzar una respuesta terapéutica adecuada con un tratamiento estándar basado en la administración de corticoides, asociados a antipalúdicos y a un inmunodepresor oral. Podría contemplarse el uso de belimumab ante la imposibilidad de utilizar adecuadamente alguna de estas opciones terapéuticas debido a intolerancia o desarrollo de efectos adversos.

Se han evaluado y discutido dos aspectos específicos respecto a la definición de “refractariedad”:

### 5.1. Dosis mínima de corticoides

La situación clínica más habitual en la práctica clínica va a ser un paciente que sigue activo a pesar de una dosis de corticoides de “x” mg/día o bien se observa un rebrote de la actividad tras una pauta descendente de corticoides.

De forma práctica, la indicación de belimumab respecto a la dosis mínima de corticoides sería: **paciente con actividad persistente o que reaparece al utilizar una dosis de prednisona de mantenimiento por debajo de 7.5 mg/día (15) asociada a antipalúdicos y a un inmunosupresor**. En caso de rebrote, se puede aumentar de forma temporal la dosis de prednisona según criterio médico evaluando aspectos como:

- el órgano u órganos afectados
- la gravedad de la afectación
- la experiencia médica
- la dosis acumulada de corticoides
- los fármacos asociados

### 5.2. Fármacos asociados a corticoides

La situación clínica es la de un paciente activo a pesar de la dosis de corticoides máxima considerada por el equipo médico (7.5 mg/d) a pesar de la asociación a los fármacos que habitualmente forman parte del tratamiento estándar del paciente lúpico activo (antipalúdicos e inmunodepresores). Se han evaluado y discutido tres situaciones:

#### a) Antipalúdicos asociados a un inmunodepresor

Consenso: situación principal a la hora de considerar la indicación de belimumab.

#### b) Sólo inmunodepresor

Consenso: no indicación de belimumab en un paciente refractario que no recibe o nunca ha recibido antipalúdico (excepto que no tolere el fármaco).

### c) Sólo antipalúdicos

Consenso: a pesar de que en los ensayos más de la mitad de los pacientes no estaban en tratamiento inmunodepresor, se ha consensuado no indicar belimumab en el paciente refractario sólo a corticoides y antipalúdicos (excepto en casos de intolerancia a los principales inmunodepresores, micofenolato y azatioprina).

La utilización de belimumab fuera de estas premisas (Tabla 3) debe siempre valorarse de forma cuidadosa e individualizada.

**Tabla 3. Perfil general del paciente con LES candidato a tratamiento con belimumab**

Perfil	Definición
<b>Edad</b>	> 18 años
<b>Perfil inmunológico</b>	ANA $\geq$ 1:80 y/o anti-DNAn $\geq$ 30 IU/mL : <ul style="list-style-type: none"> <li>- en dos ocasiones previas</li> <li>- al menos un marcador positivo al tratamiento</li> <li>- especial atención si además hipocomplementemia</li> </ul>
<b>Nivel de actividad</b>	Puntuación mínima SELENA-SLEDAI de 6
<b>Tratamiento</b>	No respuesta a tratamiento estándar <ul style="list-style-type: none"> <li>- Necesidad diaria de corticoides 7.5-15 mg/d y</li> <li>- Antipalúdico y</li> <li>- Inmunodepresor oral</li> </ul> Intolerancia a tratamiento estándar

## **A2. Evidencia de eficacia por órgano**

A pesar de que el LES es una enfermedad sistémica en la que frecuentemente se afectan diversos órganos, desde un punto de vista práctico suele indicarse una terapia biológica de acuerdo a una afectación concreta (la más grave o refractaria), que suele considerarse como la “indicación terapéutica primaria”. Consideramos por tanto útil definir en cada candidato cuál es el órgano o sistema principalmente afectado y/o de mayor gravedad que motiva en primera instancia la indicación de belimumab, aunque el paciente presente concomitantemente otras manifestaciones activas clínicas y/o de laboratorio.

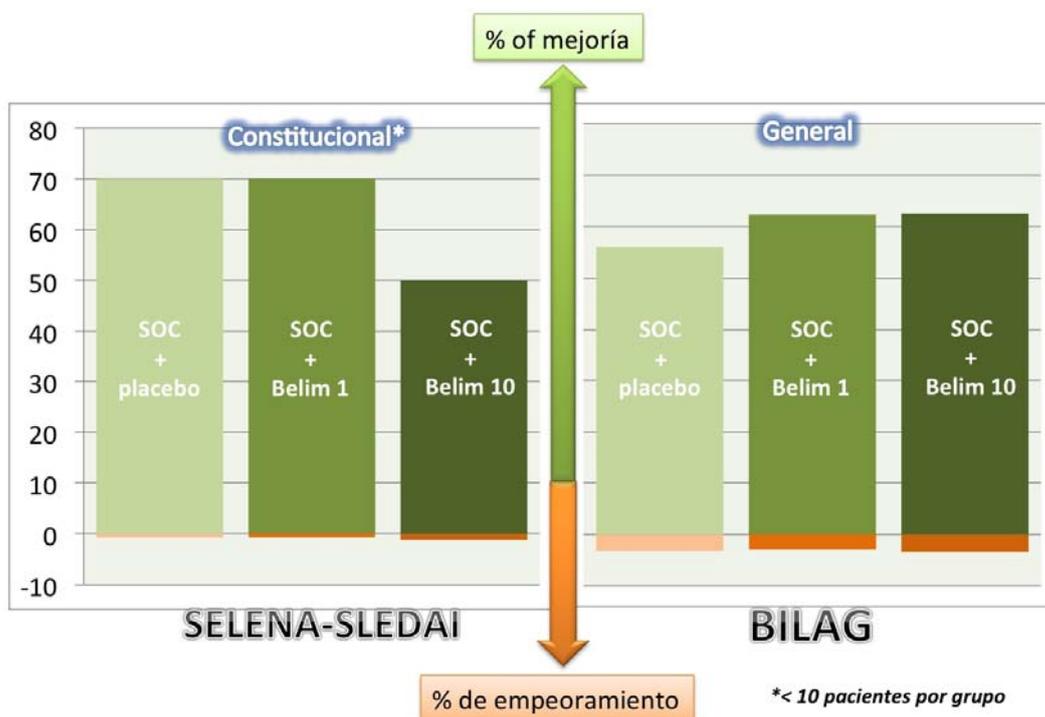
A continuación desarrollamos las recomendaciones para las principales manifestaciones del LES, detallando la indicación de acuerdo a la presentación clínica, la refractariedad a tratamientos previos y el nivel de evidencia científico existente en la actualidad sobre el que basar dichas recomendaciones.

### **1. Afectación del estado general**

El criterio de inclusión de actividad lúpica utilizado en los ensayos clínicos (10,11) (SS  $\geq 6$ ) permitiría la indicación de belimumab en pacientes que presentaran como única sintomatología fiebre atribuible al LES, junto con leucopenia y plaquetopenia, elevación de los títulos de anti-DNA<sub>n</sub> y descenso de los niveles de complemento. Este subgrupo de pacientes no ha sido analizado específicamente en los ensayos (10,11). Los resultados observados en los dominios constitucional SS y general BILAG en los ensayos BLISS no demostraron diferencias estadísticamente significativas. En cambio, un estudio post-hoc ha mostrado mejoría en la fatiga evaluada mediante la escala FACIT (16).

A la espera de estudios que analicen de forma específica la eficacia y seguridad de belimumab en este subgrupo de pacientes, aconsejamos explorar al máximo las opciones de la terapia de base junto con un seguimiento clínico y analítico estrecho.

**Figura 1. Porcentaje de mejoría y empeoramiento en los dominios constitucional y general Selena-SLEDAI y BILAG.**



## 2. Afectación mucocutánea

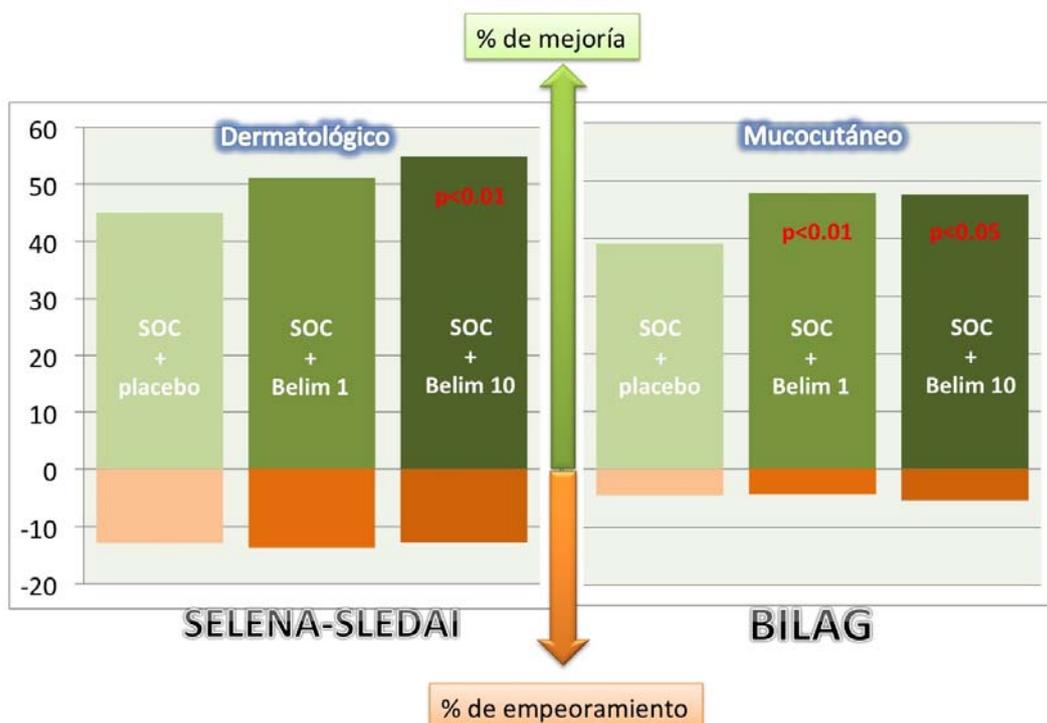
- **Indicación clínica:** aparición de eritema/erupción cutánea inflamatoria, alopecia y/o úlceras orales/nasales. El nivel de actividad recomendado para la administración de belimumab (mínimo 6 SS) se alcanza con la aparición de las tres afecciones cutáneas simultáneas, dos de ellas con alteración inmunológica (aumento del 25% en los valores de anti-DNAn o hipocomplementemia), o una de ellas acompañada de dos de las siguientes alteraciones: aumento del 25% en los valores de anti-DNAn,

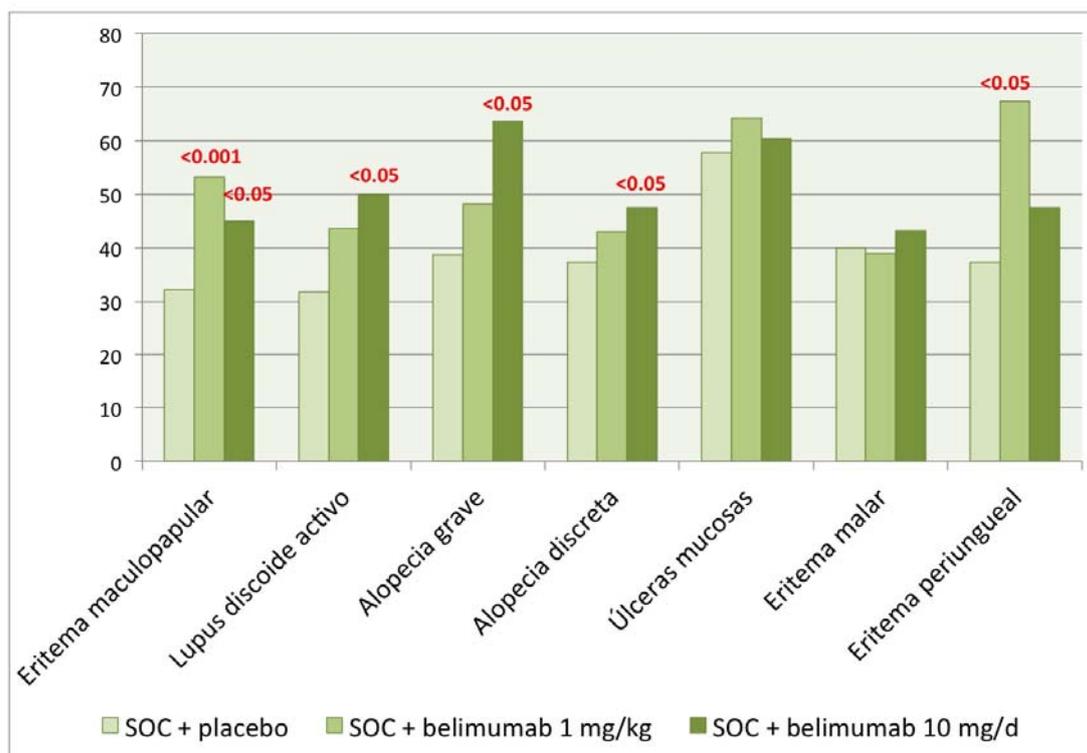
hipocomplementemia, citopenias (leucopenia y plaquetopenia) o fiebre con una citopenia.

- **Tratamientos previos:** refractariedad a tratamientos tópicos, antipalúdicos, corticoides e inmunodepresores (metotrexato o azatioprina)

- **Nivel de evidencia:** a pesar de que los ensayos BLISS 52 y 76 no fueron diseñados para el análisis específico de respuesta órgano por órgano (10,11), los resultados combinados mostraron una mejoría estadísticamente significativa en los dominios dermatológico SS y mucocutáneo BILAG (17). Además, un estudio post-hoc de dichos ensayos mostró una mejoría estadísticamente significativa en los pacientes con erupción maculopapular, lupus discoide activo y alopecia (tanto grave como leve), pero no en los pacientes con úlceras, eritema malar o eritema periungueal (18).

**Figura 2. Porcentaje de mejoría y empeoramiento en los dominios dermatológico y mucocutáneo Selena-SLEDAI y BILAG.**



**Figura 3. Porcentaje de mejoría en las afecciones cutáneas incluidas en BILAG.**

### 3. Afectación musculoesquelética

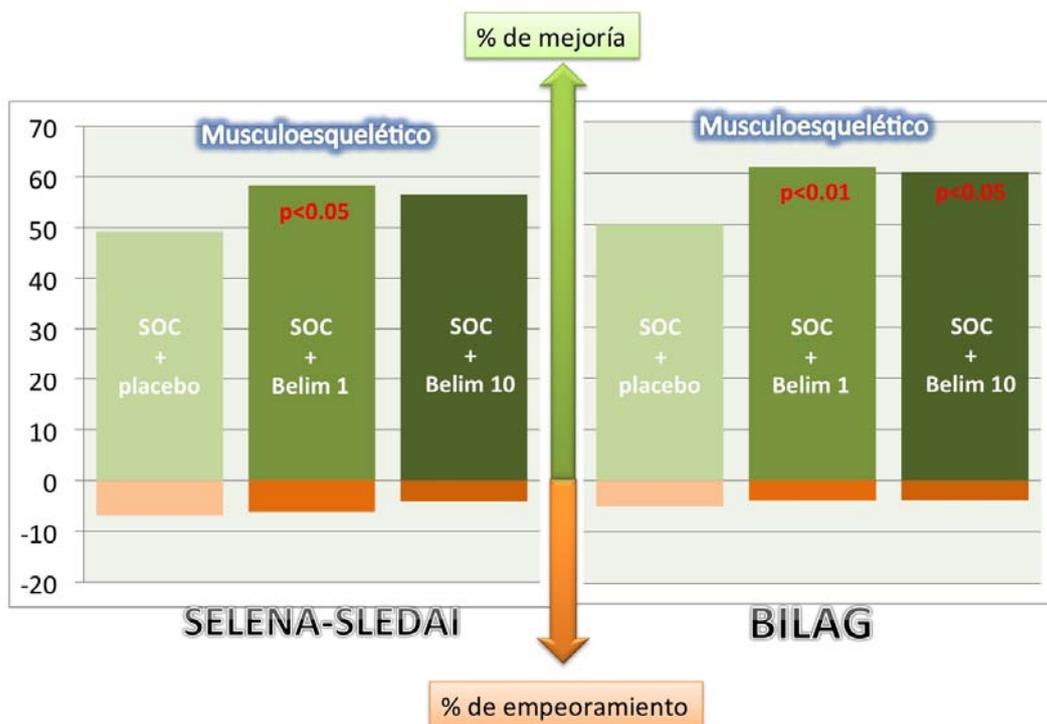
- **Indicación clínica:** aparición de artritis (al menos dos articulaciones inflamadas y dolorosas) o miositis (confirmada por elevación enzimática, EMG o biopsia). El nivel de actividad recomendado para la administración de belimumab (mínimo 6 SS) se alcanzará en todos los pacientes con artritis y/o miositis inmunológicamente activos (aumento del 25% en los valores de anti-DNA<sub>n</sub> y/o hipocomplementemia), o bien si presentan además fiebre y citopenias.

- **Tratamientos previos:** refractariedad a antiinflamatorios, antipalúdicos, corticoides e inmunodepresores (metotrexato o azatioprina)

- **Nivel de evidencia:** a pesar de que los ensayos BLISS 52 y 76 no fueron diseñados para el análisis específico de respuesta órgano por órgano, los resultados combinados mostraron una mejoría estadísticamente significativa en los dominios

musculoesqueléticos SS y BILAG (17), aunque en el dominio SS sólo se alcanzó significación estadística con la dosis de 1 mg/Kg.

**Figura 4. Porcentaje de mejoría y empeoramiento en el dominio musculoesquelético Selena-SLEDAI y BILAG.**



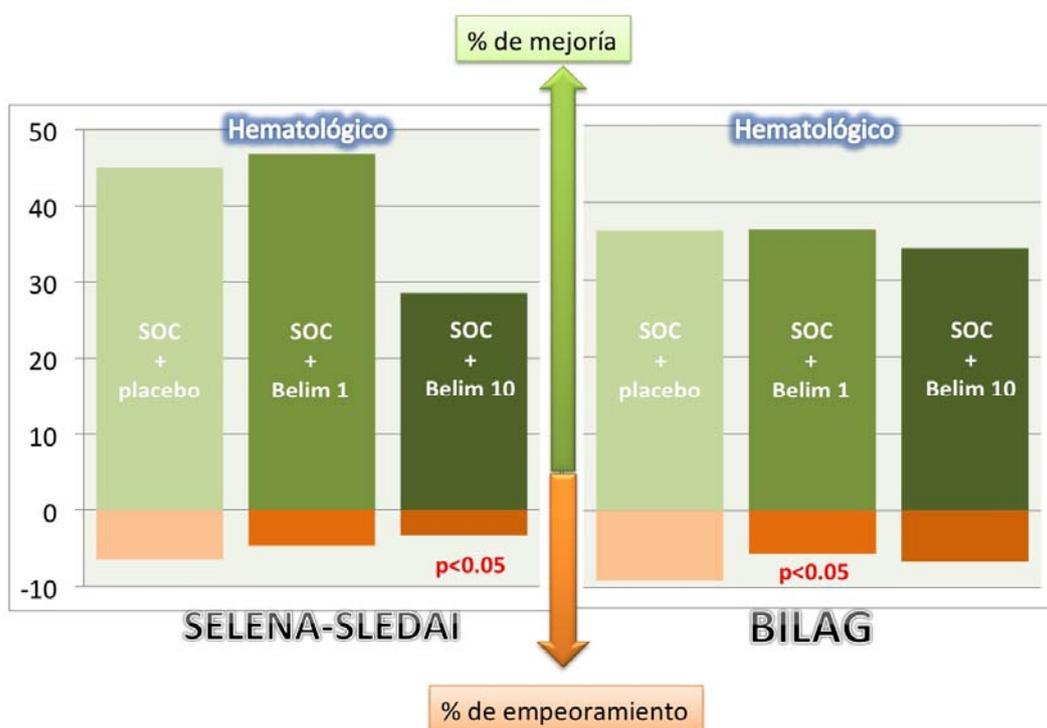
#### 4. Afectación hematológica

- **Indicación clínica:** A pesar de que el SS incluye tanto la plaquetopenia como la leucopenia, consideraremos sólo la plaquetopenia como indicación terapéutica. El nivel de actividad recomendado para la administración de belimumab (mínimo 6 SS) sólo se alcanzaría en pacientes con plaquetopenia ( $<100000/\text{mm}^3$ ) muy activos que presenten además leucopenia ( $<3000/\text{mm}^3$ ) o fiebre y además los dos marcadores inmunológicos activos (aumento del 25% en los valores de anti-DNAe e hipocomplementemia).

- **Tratamientos previos:** refractariedad a corticoides e inmunodepresores/inmunomoduladores (azatioprina o inmunoglobulinas intravenosas)

- **Nivel de evidencia:** a pesar de que los ensayos BLISS 52 y 76 no fueron diseñados para el análisis específico de respuesta órgano por órgano, los resultados combinados no mostraron una mejoría estadísticamente significativa en los dominios hematológicos de SS y BILAG (17), aunque sí una disminución estadísticamente significativa en el % de pacientes que empeoraron. La anemia hemolítica autoinmune no se incluye en el SS y por tanto no existe evidencia específica en los ensayos (10,11) para realizar recomendaciones sobre el uso de belimumab.

**Figura 5. Porcentaje de mejoría y empeoramiento en el dominio hematológico Slena-SLEDAI y BILAG.**



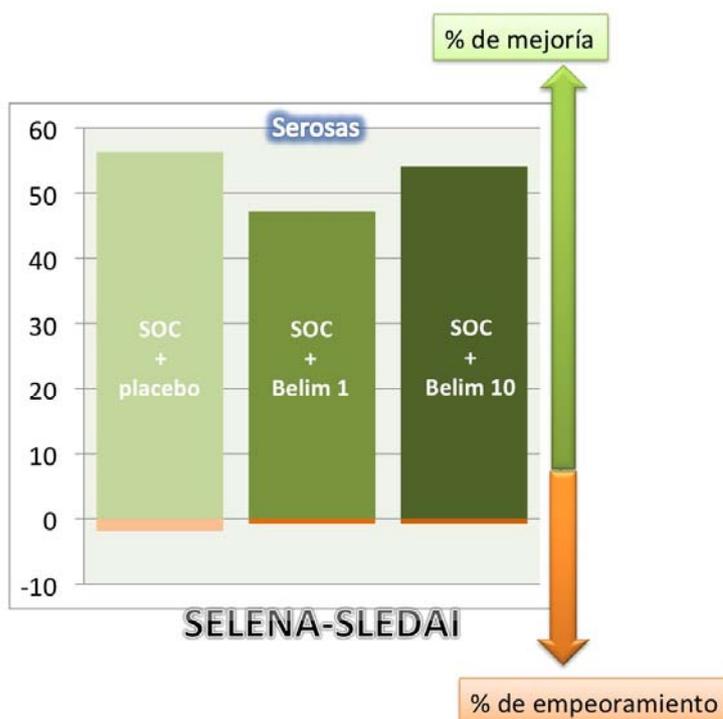
### 5. Afectación de serosas

- **Indicación clínica:** pacientes con pleuritis o pericarditis acompañada de dos de las siguientes alteraciones: aumento del 25% en los valores de anti-DNA<sub>n</sub>, hipocomplementemia, citopenias (leucopenia y plaquetopenia) o fiebre con una citopenia.

- **Tratamientos previos:** refractariedad a antiinflamatorios, antipalúdicos, corticoides e inmunodepresores (azatioprina o metotrexato)

- **Nivel de evidencia:** los resultados combinados de los ensayos BLISS 52 y 76 no mostraron una mejoría estadísticamente significativa en el dominio SS correspondiente (17), aunque debe tenerse en cuenta que dichos ensayos no fueron diseñados para el análisis específico de respuesta órgano por órgano.

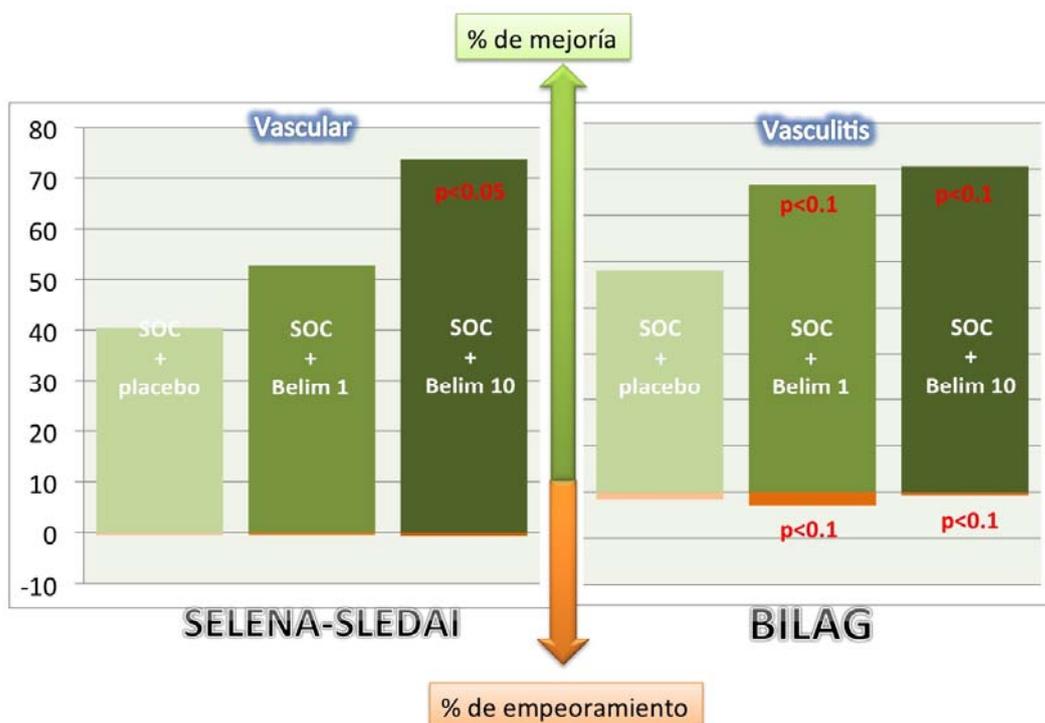
**Figura 6. Porcentaje de mejoría y empeoramiento en la afección de serosas Selena-SLEDAI**



## 6. Vasculitis

- **Indicación clínica:** la aparición de vasculitis definida de acuerdo al índice SS (ulceración, gangrena, lesiones vasculíticas digitales/periungueales, vasculitis demostrada por biopsia o angiografía) posee por sí sola el peso suficiente para alcanzar el grado de actividad mínima aconsejado para la administración de belimumab.
- **Tratamientos previos:** refractariedad a corticoides e inmunodepresores (ciclofosfamida o micofenolato)
- **Nivel de evidencia:** los resultados combinados de los ensayos BLISS 52 y 76 (17) mostraron una mejoría estadísticamente significativa en el dominio vasculitis SS y una tendencia en el dominio BILAG tanto en eficacia como en prevención de empeoramiento, aunque debe tenerse en cuenta que dichos ensayos no fueron diseñados para el análisis específico de respuesta órgano por órgano.

**Figura 7. Porcentaje de mejoría y empeoramiento en los dominios vascular y vasculitis Selena-SLEDAI y BILAG.**



## 7. Afectación del sistema nervioso central

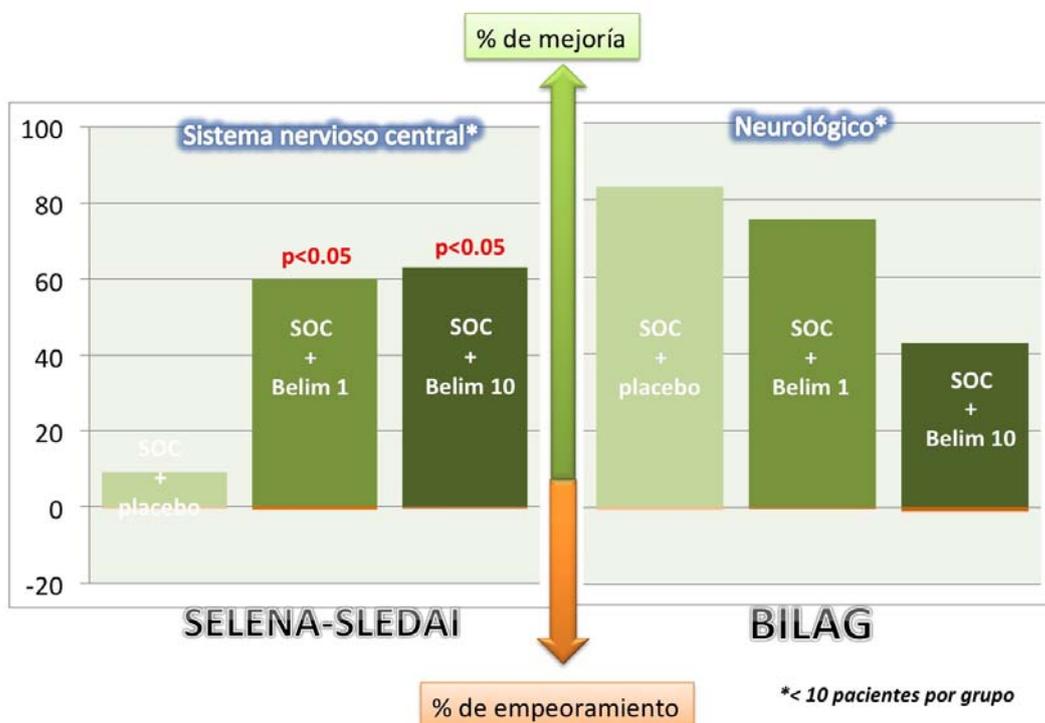
- **Indicación clínica:** la aparición de afectación del SNC definida de acuerdo al SS (incluyendo convulsiones, accidente cerebrovascular, psicosis, síndrome orgánico cerebral o vasculitis del SNC) posee por sí sola el peso suficiente para alcanzar el grado de actividad mínima aconsejado para la administración de belimumab.

- **Tratamientos previos:** refractariedad a corticoides e inmunodepresores (ciclofosfamida)

- **Nivel de evidencia:** La exclusión en los ensayos de pacientes con afectación grave del sistema nervioso central no permite recomendar su uso en este subgrupo de pacientes. Los ensayos incluyeron algunos pacientes (<10 en cada brazo) con afectación no grave, aunque los resultados fueron dispares según el índice aplicado y no permiten extraer conclusiones sólidas.

- **Evaluación individualizada:** en este subgrupo de pacientes, no es posible realizar una recomendación sólida sobre qué terapia de segunda línea utilizar, especialmente en el caso de terapia biológica (belimumab o rituximab). La decisión deberá tomarse de forma individualizada de acuerdo a las características del paciente y la experiencia del equipo médico en casos similares con las distintas terapias biológicas. El hallazgo de niveles de Blys soluble significativamente inferiores en pacientes con LES y afectación neurológica (19) podría sugerir una menor eficacia de belimumab, aunque este hecho no puede confirmarse hasta disponer de ensayos diseñados para el análisis específico de respuesta en este subgrupo de pacientes.

**Figura 8. Porcentaje de mejoría y empeoramiento en los dominios del SNC y neurológico Selena-SLEDAI y BILAG.**



### 8. Afectación renal

- **Indicación clínica:** definido de acuerdo a las especificaciones de SS (proteinuria > 0.5g/24h, con cilindros, piuria y/o hematuria). El nivel de actividad recomendado para la administración de belimumab (mínimo 6 SS) se alcanzará en todos los pacientes inmunológicamente activos (aumento del 25% en los valores de anti-DNA<sub>n</sub> y/o hipocomplementemia), o bien si presentan fiebre y citopenias.
- **Tratamientos previos:** refractariedad a corticoides e inmunodepresores (ciclofosfamida o micofenolato)
- **Nivel de evidencia:** La exclusión en los ensayos de los pacientes con afectación grave renal (proteinuria superior a 6g/24h, creatinina superior a 2.5 mg/dL, diálisis actual o en

los 90 días previos) no permite recomendar su uso en este subgrupo de pacientes. Los ensayos incluyeron un subgrupo de pacientes (<20 en cada brazo) con afectación renal no grave, observándose una respuesta numérica superior aunque sin llegar a la significación estadística. Un estudio post-hoc ha demostrado una mejoría numérica superior especialmente en los pacientes especialmente activos (DNA elevado y/o hipocomplementemia) o en aquellos con proteinuria > 1g/24h, aunque los resultados no alcanzaron significación estadística (20) excepto en la disminución de brote renal (21).

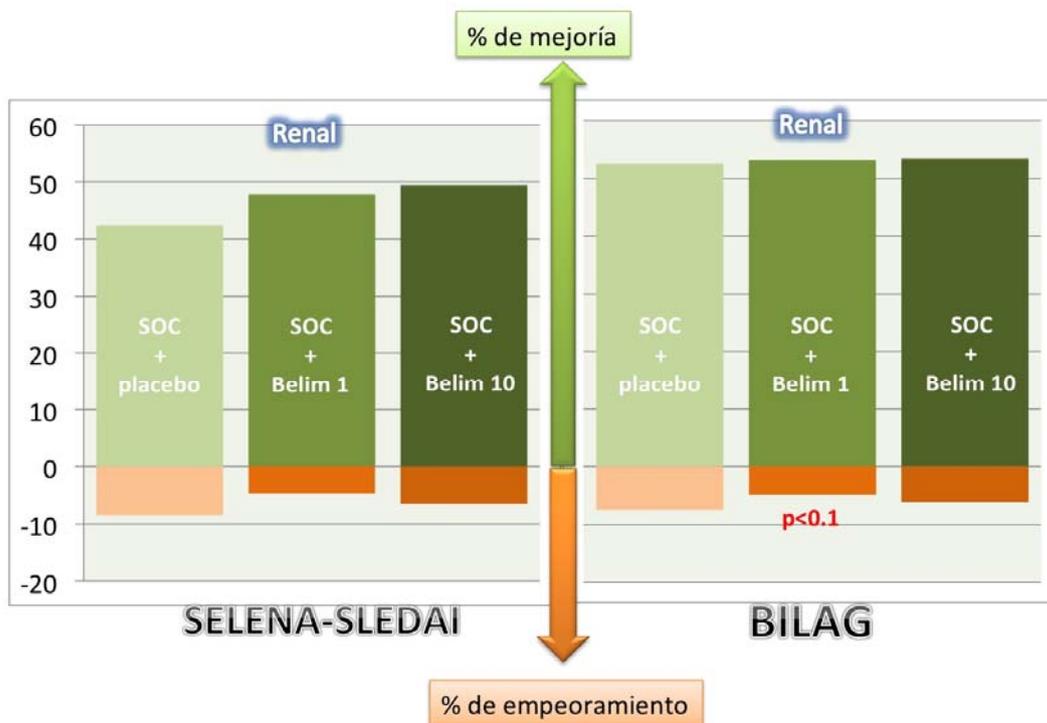
**- Evaluación individualizada:**

a) Pacientes con afectación renal grave (ver definición previa): no es posible realizar recomendaciones debido a la exclusión de dichos pacientes de los ensayos.

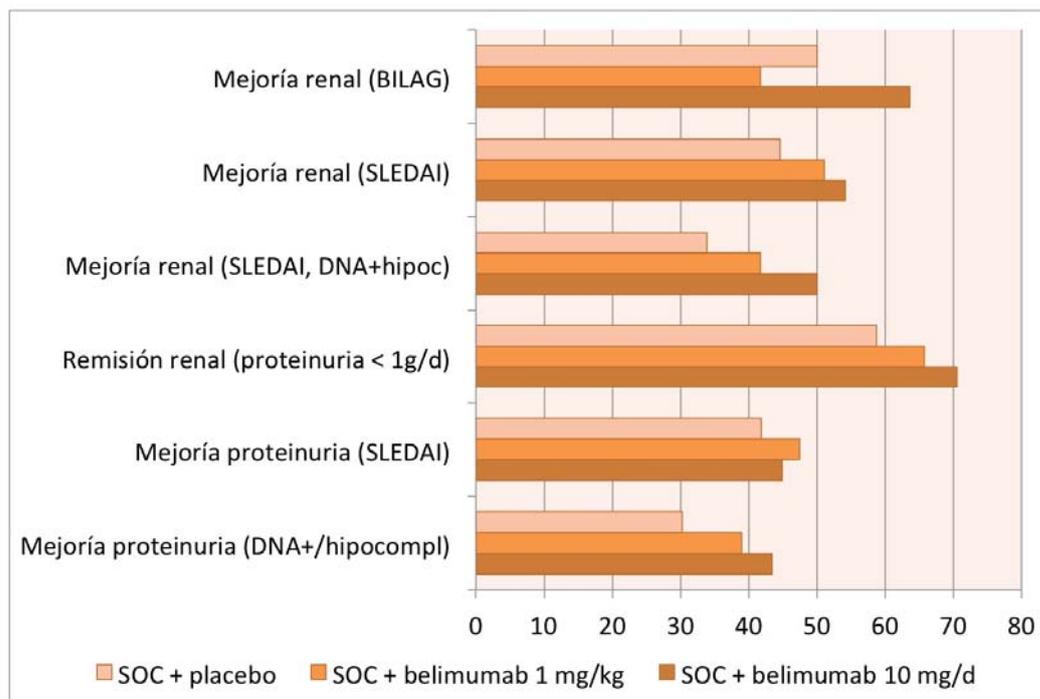
b) Pacientes con afectación renal no grave: se plantea un escenario abierto en el caso de considerar el uso en estos pacientes de terapias biológicas (belimumab o rituximab). La decisión deberá tomarse de forma individualizada de acuerdo a las características del paciente y la experiencia del equipo médico, teniendo en cuenta la información disponible en la actualidad sobre ambos fármacos:

1. Belimumab está licenciado para su uso en pacientes con LES (rituximab no)
2. El ensayo LUNAR no mostró superioridad de rituximab frente a tratamiento estándar
3. El número de pacientes con nefropatía no grave incluidos en los BLISS es bajo
4. La experiencia publicada en rituximab es amplia pero no controlada, y más centrada en casos graves
5. Los niveles de Bly soluble son significativamente superiores en pacientes con LES y afectación renal (19)
6. Se ha observado una tendencia en los ensayos (10,11) sobre la eficacia de belimumab, especialmente en el subgrupo de pacientes inmunológicamente activos (niveles elevados de antiDNAe e hipocomplementemia).

**Figura 9. Porcentaje de mejoría y empeoramiento en el dominio renal Selena-SLEDAI y BILAG.**



**Figura 10. Porcentaje de mejoría en los distintos subgrupos de pacientes con afección renal y los dominios de Selena-SLEDAI y BILAG.**



### **A3. Contraindicaciones y precauciones**

#### **a) Contraindicación absoluta**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

#### **b) Precauciones**

Las especificaciones aprobadas para belimumab (13) no recomiendan su uso en los siguientes grupos de pacientes:

- Afección del sistema nervioso central activo grave, incluyendo convulsiones, accidente cerebrovascular, psicosis, “cerebritis” (concepto que aconsejamos eliminar a pesar de que se incluye en el prospecto), síndrome orgánico cerebral o vasculitis del SNC
- Nefritis lúpica activa grave: definida por la existencia de una proteinuria superior a 6g/24h (o equivalente), creatinina superior a 2.5 mg/dL, diálisis actual o en los 90 días previos
- Infecciones víricas crónicas (VIH , VHB, VHC)
- Hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dL) o deficiencia de IgA (IgA <10 mg/dL)
- Tratamiento concomitante con otras terapias depletivas de células B (rituximab, ciclofosfamida)
- Antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.
- Vacunación con organismos vivos un mes antes del inicio del tratamiento.

Además y como en todo paciente con EAS que va a recibir una terapia biológica, en las siguientes situaciones debe valorarse individualmente el uso de belimumab en función del balance riesgo/beneficio:

- Situaciones asociadas a un elevado riesgo de infección (úlceras cutáneas o mucosas extensas, tuberculosis latente no tratada, portadores de catéteres o sondas permanentes)
- Hipogammaglobulinemia leve
- Neutropenia (neutrófilos  $<1500/\text{mm}^3$ )

#### **A4. Protocolo de estudio pre-administración**

Una vez evaluada la indicación y las contraindicaciones, el siguiente paso es la visita pre-terapéutica del paciente candidato a recibir belimumab para la que recomendamos el siguiente protocolo:

- **Anamnesis.** En la entrevista de cribaje se debe informar al paciente sobre el motivo de la elección de la terapia biológica y explicar los efectos beneficiosos esperables y los riesgos asociados a su administración. En la anamnesis debe analizarse especialmente la existencia de patologías de base consideradas como contraindicación o precaución para la utilización de belimumab.
- **Exploración física.** La exploración física debe ser cuidadosa, con toma de constantes, y evaluar sobre todo la existencia de procesos activos infecciosos, neoplásicos o cardiopulmonares.
- **Exploraciones complementarias.** Radiografía de tórax y ECG. Aunque se recomienda realizar de forma rutinaria reacción intradérmica PPD, debe valorarse en pacientes con un perfil epidemiológico específico (país de origen, ámbito social o laboral) o clínico (especialmente en los más inmunodeprimidos),

debido al posible riesgo de reactivación de una tuberculosis latente en aquellos pacientes que han recibido durante años tratamiento mantenido con corticoides e inmunodepresores y que ahora, además, van a recibir belimumab. Por desgracia, en pacientes inmunodeprimidos el resultado tanto del PPD como de los métodos IGRAS pueden ser negativos, lo que limita su interpretación.

- **Estudios analíticos:** hemograma (especial atención al recuento total de neutrófilos), bioquímica estándar, VSG y PCR.
- **Serologías víricas** (HBsAg, anticuerpos antiHBc y antiHBs, anticuerpos anti-VHC, anticuerpos anti-VIH). No es necesario realizar estas determinaciones si se dispone de resultados en los últimos 6 meses.
- **Perfil inmunológico.** Determinación pre-terapéutica de los niveles de anti-DNAe y complemento (en las últimas 4 semanas). Determinación de ANA, FR, ENA, anticuerpos antifosfolipídicos y dosificación de inmunoglobulinas séricas (no es necesario realizar estas determinaciones si se dispone de resultados en los últimos 6 meses).
- **Evaluación de la actividad de la enfermedad.** Aplicación del índice de actividad SELENA-SLEDAI y de la evaluación de actividad por parte del equipo médico PGA (**anexo 1**).
- **Evaluación de tratamientos concomitantes.** En el contexto clínico aprobado para el uso de belimumab en el LES, el tratamiento se añade al tratamiento basal que puede incluir antiinflamatorios, antipalúdicos, corticoides y/o inmunodepresores orales. No hay datos que apoyen su uso junto con bolos de metilprednisolona o ciclofosfamida. La menor respuesta porcentual en el estudio BLISS-76 frente al BLISS-52 podría explicarse por la influencia del tratamiento con inmunodepresores, ya que sólo el 42% de los pacientes incluidos en el

BLISS-52 estaban en tratamiento con algún inmunodepresor frente al 55% de los incluidos en el BLISS-76 (14). Tampoco hay datos que sugieran interacción con fármacos cardiovasculares, anticoagulantes ni antiagregantes.

## **B. PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento con belimumab debe ser iniciado y supervisado por un médico cualificado con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de LES. Las perfusiones de belimumab deben administrarse por un profesional sanitario cualificado con experiencia en la administración de tratamientos por perfusión. La administración de belimumab debe realizarse en un entorno médico que disponga de recursos para el manejo de posibles reacciones alérgicas relacionadas con la infusión.

### **B1. Pre-medicación**

En los ensayos (10,11) la indicación y el tipo de pre-medicación se dejó a criterio del investigador, aunque sólo se utilizó en un 13% de casos (y en menos del 1% de pacientes se utilizaron corticoides) (14). Por tanto, antes de cada perfusión (30-60 minutos) puede valorarse en determinados casos la administración como pre-medicación:

- 1 gr paracetamol ev
- difenhidramina 25-50 mg

### **B2. Preparación de la solución para perfusión**

#### **a) Reconstitución**

La reconstitución y dilución deberán realizarse bajo condiciones asépticas.

Dejar el vial 10-15 minutos hasta que alcance temperatura ambiente (entre 15°- 25°C).

El vial monodosis de 120 mg de belimumab se reconstituye con 1,5 mL de agua para preparaciones inyectables para obtener una concentración final de 80 mg/mL de belimumab.

El flujo de agua para preparaciones inyectables debe dirigirse hacia la pared del vial para reducir al mínimo la formación de espuma. Remover suavemente el vial durante 60 segundos. Permitir que el vial alcance la temperatura ambiente (entre 15°C - 25°C) durante la reconstitución, remover suavemente el vial durante 60 segundos cada 5 minutos hasta que el polvo se disuelva. No agitar. Normalmente la reconstitución se completa a los 10-15 minutos después de añadir el agua, pero puede tardar hasta 30 minutos. Si para la reconstitución de belimumab se utiliza un dispositivo de reconstitución mecánico no deben superarse las 500 rpm y el vial no debe removerse más de 30 minutos.

Una vez que se complete la reconstitución, la solución debe ser translúcida y de incolora a amarilla pálida y sin presencia de partículas. Sin embargo, son aceptables y se espera que aparezcan pequeñas burbujas de aire. Se debe proteger la solución reconstituida de la luz solar. Tras la reconstitución, extraer un volumen de 1,5 mL (correspondiente a 120 mg de belimumab) de cada vial.

No se han observado incompatibilidades entre belimumab y las bolsas de polivinilcloruro y poliolefina.

#### **b) Dilución**

El medicamento reconstituido es diluido a 250 mL con cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) solución para inyección, ya que las soluciones intravenosas de glucosa al 5% son incompatibles con belimumab y no deben usarse.

A partir de una bolsa o frasco de perfusión de 250 mL de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%), extraer y desechar un volumen equivalente al volumen de solución reconstituida de belimumab necesaria para la dosis del paciente. Después, añadir el volumen necesario de la solución reconstituida de belimumab a la bolsa o frasco de perfusión. Invertir suavemente la bolsa o frasco para mezclar la solución. Se debe desechar cualquier solución no utilizada en los viales.

Comprobar visualmente la solución de belimumab antes de la administración para detectar cualquier partícula extraña o decoloración. Desechar la solución si se observa cualquier partícula extraña o decoloración.

El tiempo total desde la reconstitución de belimumab hasta completar la perfusión no debe superar 8 horas.

### **c) Conservación**

- *Viales sin abrir:* Validez 3 años. Conservar en nevera (entre 2°-8°C). No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

- *Solución reconstituida:* Tras la reconstitución con agua para preparaciones inyectables, la solución reconstituida, si no se utiliza inmediatamente, debe protegerse de la luz solar directa, y conservarse en nevera entre 2°- 8°C.

- *Solución reconstituida y diluida para perfusión:* La solución de belimumab diluida con cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) puede conservarse entre 2°- 8°C o temperatura ambiente (entre 15°- 25°C).

### **B3. Pauta de administración**

- DOSIS DE INDUCCIÓN: La dosis recomendada es 10 mg/kg los días 0, 14 y 28

- DOSIS DE MANTENIMIENTO: La misma dosis en intervalos de 4 semanas.

- VÍA DE ADMINISTRACIÓN: belimumab se administra por perfusión intravenosa, y debe ser reconstituido y diluido antes de la administración.

- DURACIÓN DE LA INFUSIÓN: belimumab debe administrarse mediante perfusión continua durante una 1 hora; no debe administrarse como un bolo intravenoso.

No se debe administrar belimumab en perfusión simultáneamente en la misma vía intravenosa con otros agentes. No se han realizado estudios de compatibilidad física o bioquímica para evaluar la administración conjunta de belimumab con otros agentes.

## C. REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON LA INFUSIÓN

### C1. Prevalencia

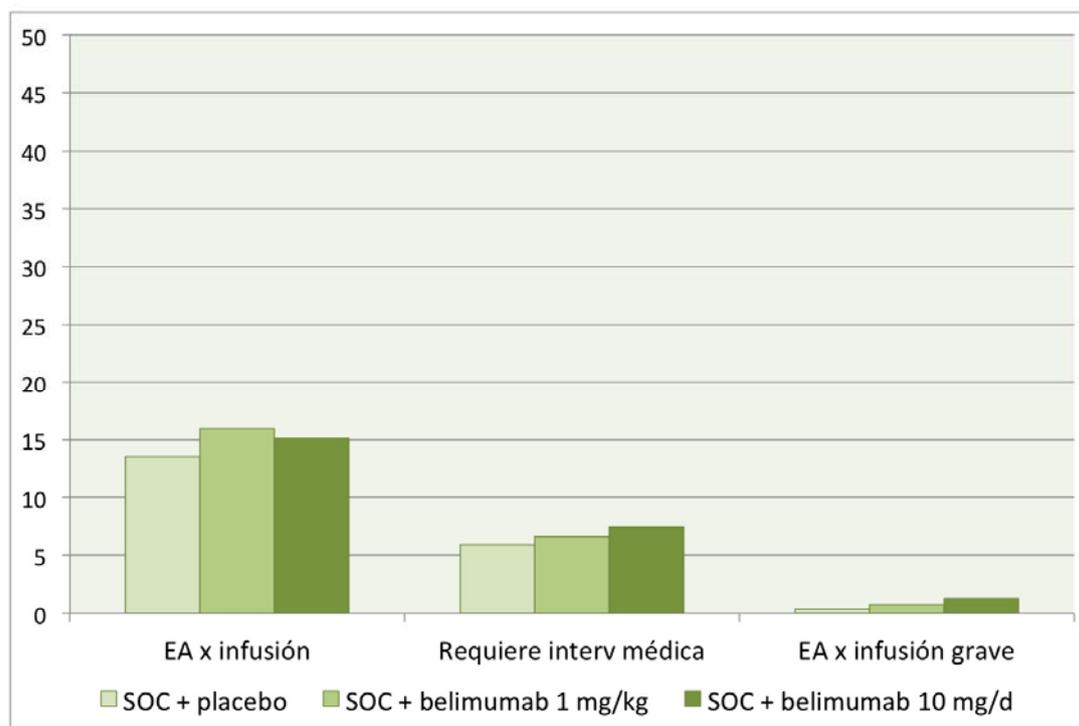
Cualquier terapia biológica administrada por vía intravenosa puede producir reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la perfusión.

En los ensayos clínicos, la incidencia de reacciones relacionadas con la perfusión que se produjeron durante o el mismo día de una perfusión fue del 17% en el grupo que recibió belimumab y 15% en el grupo que recibió placebo, de los que el 1% y 0,3%, respectivamente, requirieron interrupción permanente del tratamiento. Las reacciones relacionadas con la perfusión fueron más frecuentes durante las primeras dos perfusiones y tendieron a disminuir con las perfusiones subsiguientes (10).

Las reacciones graves relacionadas con la perfusión y las reacciones de hipersensibilidad afectaron al 0,9% de los pacientes, e incluían reacciones anafilácticas, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea.

En el ensayo BLISS-52, se reportaron 3 reacciones anafilácticas (dos con belimumab 1 mg/kg y una con 10 mg/kg) en la primera dosis; dos casos de angioedema grave (uno considerado como no relacionado con el tratamiento), que se resolvieron con prednisona y adrenalina (10). En el ensayo BLISS-76 se reportaron 2 casos de angioedema en pacientes tratados con belimumab 1 mg/kg (sólo uno de ellos fue considerado relacionado con el fármaco), también resueltos con antihistamínicos y/o prednisona (11).

**Figura 11. Porcentaje de efectos adversos relacionados con la infusión (resultados combinados BLISS-52 + 76).**



## **C2. Diagnóstico**

Los síntomas son superponibles a los de una reacción de hipersensibilidad, y se pueden clasificar según su gravedad:

- reacción leve: hiperemia, palpitaciones, temblores, cefalea o náuseas
- reacción moderada: hipotensión o hipertensión (modificación inferior a 20 mm Hg en presión arterial basal), disconfort torácico, elevación de temperatura, urticaria
- reacción grave: hipotensión o hipertensión (modificación superior a 20 mm Hg en presión arterial basal), dolor torácico, disnea, broncoespasmo, estridor, shock.

### **C3. Manejo y tratamiento**

Debido a que no existen protocolos estandarizados, puede utilizarse una pauta similar a la propuesta en otras terapias biológicas, que consiste en auscultación cardiopulmonar y monitorización de constantes, administración de metilprednisolona 100 mg i.v., difenhidramina 25-50 mg i.v. y paracetamol 1 gr i.v., y modificar el ritmo de infusión de acuerdo a la gravedad:

- *Reacción leve*: disminuir la velocidad de infusión.
- *Reacción moderada*: parar la infusión y reiniciar a los 20 minutos reduciendo la velocidad de infusión.
- *Reacción grave*: parar la infusión y perfundir 500 mL de SSF, oxigenoterapia y vigilancia de vía aérea, adrenalina (1:1000) 0.1-0.5 mL subcutáneo y repetir bolo de metilprednisolona.

### **C4. Reacciones de hipersensibilidad retardada**

- Poco frecuentes. Suelen aparecer pasadas 24 horas de la administración y hasta 14 días después. Síntomas: fiebre, eritema urticariforme, artralgias y mialgias, artritis.
- Para su manejo se aconseja la administración de antihistamínicos de segunda generación 3 veces al día y paracetamol 650 mg 3 veces al día vía oral (de 5 a 7 días). En casos graves, corticoides vía oral.

### **C5. Anticuerpos anti-belimumab**

En los dos ensayos, 27 de 559 (4,8%) pacientes en el grupo de 1 mg/kg y 4 de 563 (0,7%) pacientes en el grupo de 10 mg/kg presentaron anticuerpos anti-belimumab.

Como traducción clínica, 2/27 (7%) y 1/4 (25%), respectivamente, experimentaron reacciones relacionadas con la perfusión en el día de dosificación; estas reacciones relacionadas con la perfusión fueron de gravedad leve a moderada. Las tasas de reacciones relacionadas con la perfusión entre los sujetos con anticuerpos anti-belimumab persistentemente positivos fue comparable a las tasas en pacientes negativos: 75/552 (14%), 78/523 (15%), y 83/559 (15%) en el grupo placebo, 1 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente.

## **D. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE TRATADO CON BELIMUMAB**

### **D1. Evaluación de la respuesta**

La evolución del paciente debe evaluarse en cada perfusión, incluyendo la aplicación de la escala de actividad SELENA-SLEDAI y PGA (**anexo 1**). Los cálculos farmacocinéticos aportados por la compañía farmacéutica sugieren que el tiempo medio de eliminación es de 19,4 días.

No existe evidencia científica sobre la interrupción del tratamiento con belimumab por falta de respuesta, aunque el prospecto aconseja valorarla si no existe mejoría en el control de la enfermedad tras 6 meses de tratamiento. Los datos disponibles en la actualidad sobre la duración de la eficacia de belimumab a largo plazo son contradictorios:

- El estudio BLISS-76 mostró la pérdida de la significación estadística a las 76 semanas de tratamiento (11)
- En cambio, Merrill et al (22) han comunicado el mantenimiento de la eficacia al menos durante 6 años de tratamiento.

### **D2. Determinaciones analíticas**

Se recomienda realizar una analítica estándar (hemograma, bioquímica y reactantes) en la primera dosis de mantenimiento. En las siguientes dosis, no se recomiendan más estudios complementarios que los recomendados de acuerdo a su enfermedad y patologías de base y posibles complicaciones que pudieran surgir durante el seguimiento.

Desde el punto de vista inmunológico, se realizará la determinación de los niveles de antiDNA y complemento de acuerdo a la evolución del paciente, aunque se recomienda disponer de dichos datos cada 3 meses (en los casos más activos) o cada 6 meses.

### **D3. Definición de brote**

Aplicar la clasificación de la gravedad del brote de acuerdo al **Anexo 1**.

### **D4. Seguimiento de complicaciones**

Al finalizar la infusión, informar al paciente de los posibles efectos adversos que pudieran desarrollarse, y asegurar una línea de contacto directa con el equipo médico.

Los principales síntomas guía a evaluar en el paciente que ha recibido belimumab son:

- **Fiebre:** plantear como de origen infeccioso mientras no se demuestre lo contrario, y aplicar como protocolo:

Anamnesis y exploración física completa (mucosas, piel, auscultación, fondo de ojo...)

Rx tórax

Analítica: PCR, procalcitonina, VSG, bioquímica estándar, hemograma (neutrófilos!)

Cuantificación de inmunoglobulinas

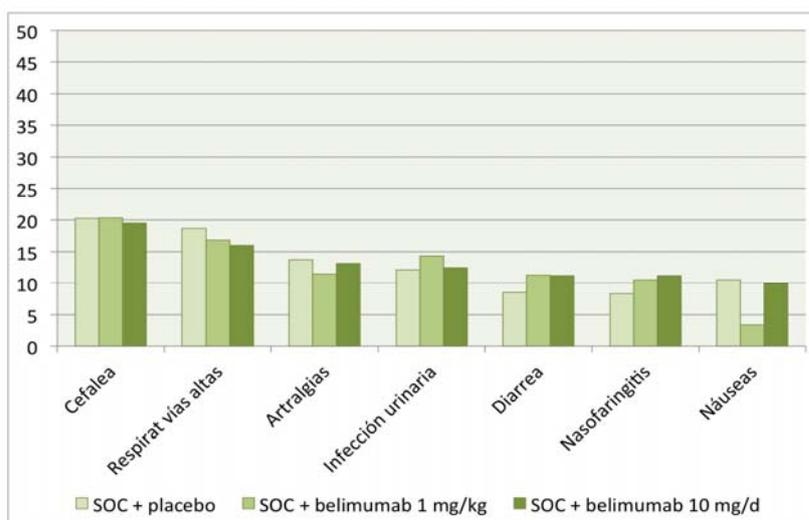
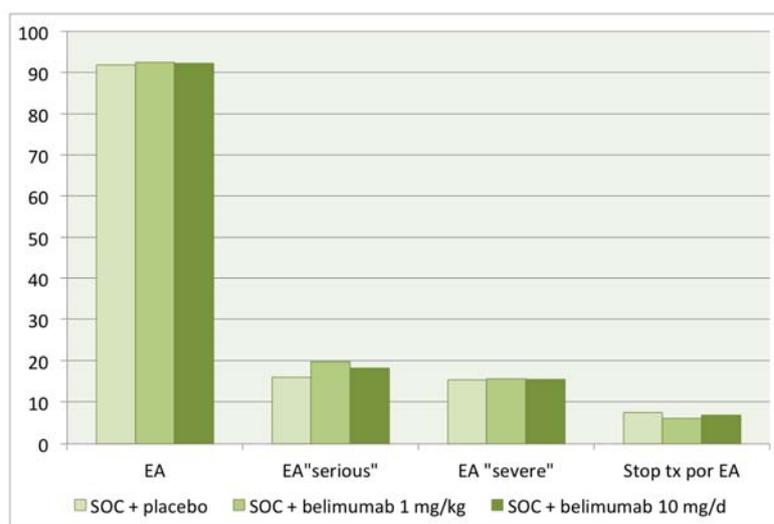
Otras exploraciones de acuerdo a los síntomas

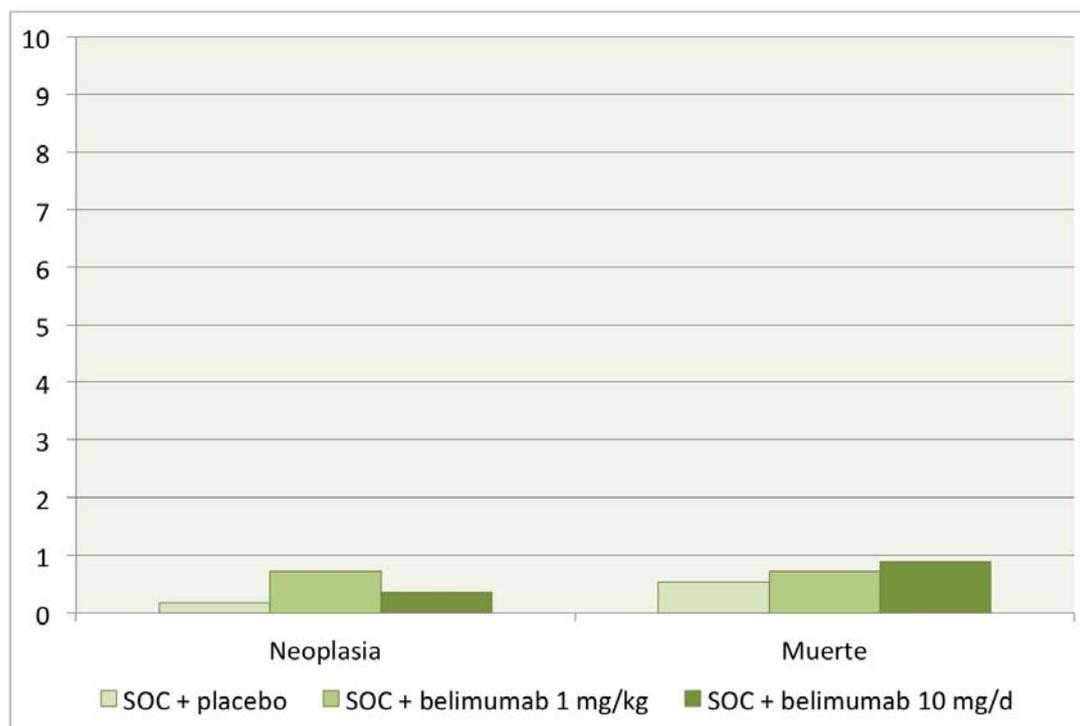
- **Lesiones cutáneas:** evaluación por dermatología (reacción alérgica vs vasculítica), considerar biopsia en caso de duda

## E. COMPLICACIONES EN EL PACIENTE TRATADO CON BELIMUMAB

Los resultados procedentes de los ensayos fase III (10,11) no mostraron diferencias estadísticamente significativas en los principales efectos adversos entre los tres grupos de pacientes.

**Figura 12. Porcentaje de efectos adversos (resultados combinados BLISS-52 + 76).**



**Figura 13. Porcentaje de neoplasias y mortalidad (resultados combinados BLISS-52 + 76).**

## **E1. Infecciones**

El mecanismo de acción de belimumab podría aumentar el riesgo potencial de desarrollar infecciones, incluyendo infecciones oportunistas. Los pacientes que desarrollen una infección mientras se encuentran en tratamiento con belimumab deben ser estrechamente monitorizados. Se desconoce el riesgo de utilizar belimumab en pacientes con tuberculosis activa o latente.

En el ensayo BLISS-52 (10), la incidencia global de las infecciones fue 70% en el grupo que recibió belimumab y 67% en el grupo que recibió placebo. Las infecciones que se produjeron en al menos el 3% de los pacientes con belimumab y que fueron por lo menos un 1% más frecuentes que en los pacientes que recibieron placebo fueron nasofaringitis, bronquitis, faringitis, cistitis y gastroenteritis vírica. Las infecciones graves se produjeron en el 5% de los pacientes que recibieron belimumab o placebo.

Las infecciones que condujeron a una interrupción del tratamiento se produjeron en el 0,6% de los pacientes que recibieron belimumab y en el 1% de los pacientes que recibieron placebo.

Se han notificado infecciones oportunistas en tres pacientes tratados con belimumab (ver Tabla 4) (14), todos resueltos tras suspender belimumab e iniciar tratamiento antimicrobiano específico (8,9). En un caso, la relación causal fue considerada como improbable. No se notificaron infecciones oportunistas en el grupo placebo.

**Tabla 5. Infecciones oportunistas en pacientes con LES tratados con belimumab en los ensayos clínicos.**

	Dosis	Infección	Tratamientos concomitantes	Día	Resolución
Caso 1	1 mg/kg	Acinetobacter	Corticoides	0	Sí
Caso 2	10 mg/kg	Acinetobacter	Corticoides, HCQ, azatioprina	16	Sí
Caso 3	10 mg/kg	CMV	Corticoides, azatioprina	62	Sí

Los resultados conjuntos de los ensayos BLISS 52 y 76 (15) mostraron un aumento numérico de los procesos infecciosos a expensas de las infecciones respiratorias, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. No se observaron diferencias en el desarrollo de infecciones herpéticas, oportunistas o sepsis.

**Figura 14. Porcentaje de infecciones (resultados combinados BLISS-52 + 76).**

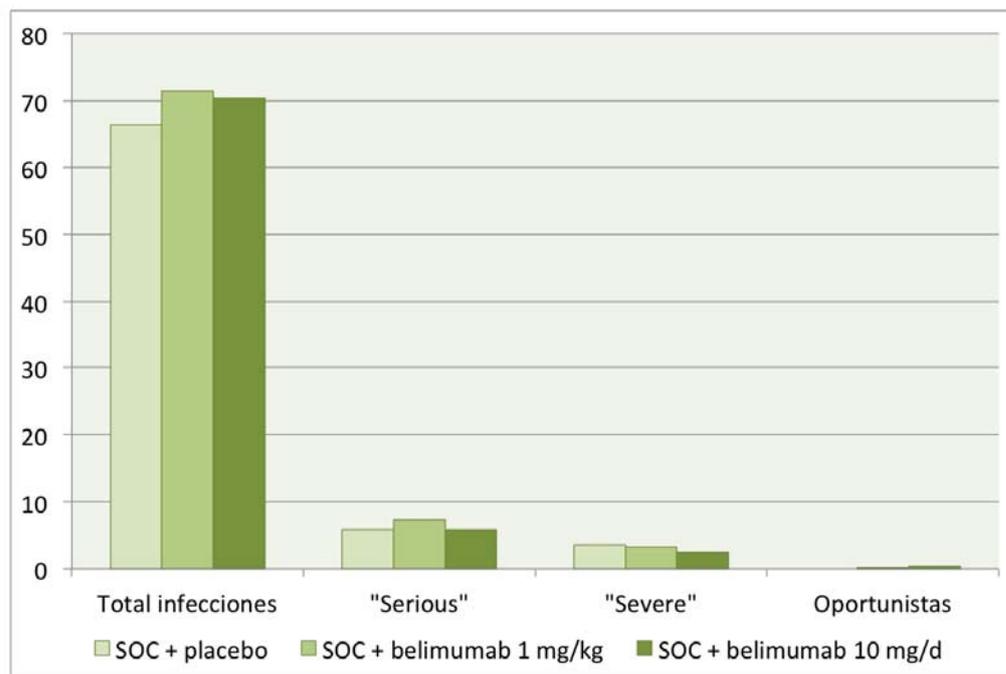
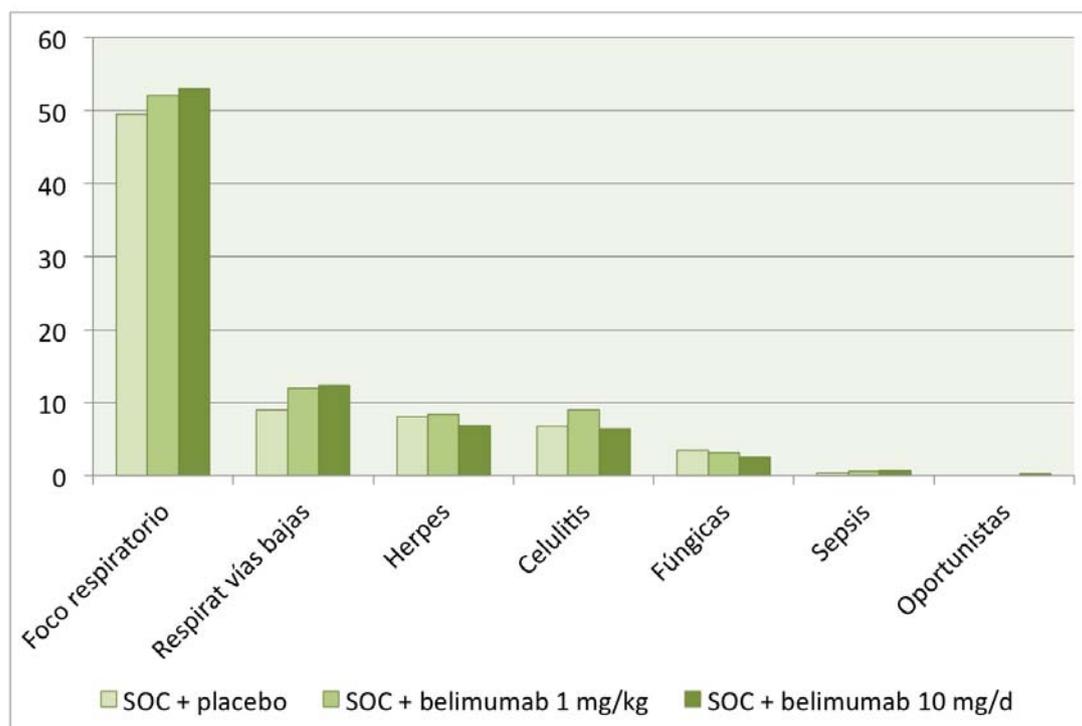
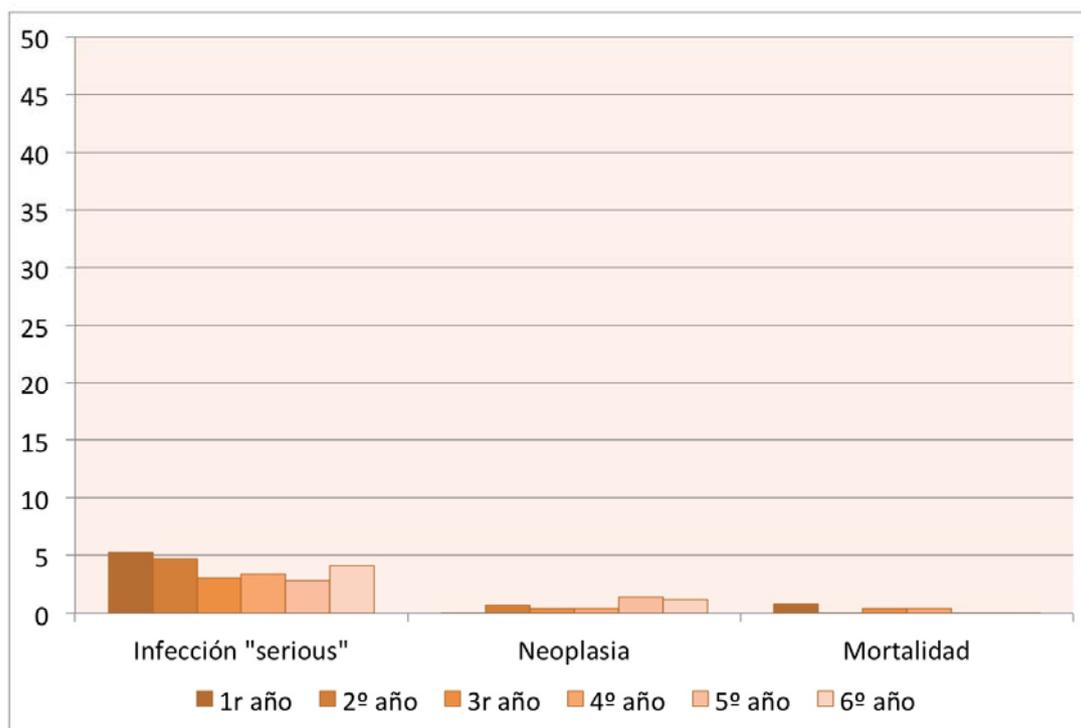


Figura 15. Porcentaje de infecciones por localización (resultados combinados BLISS-52 + 76).



**Figura 16. Porcentaje de los efectos adversos más graves observados tras 6 años de tratamiento con belimumab, separados por años.**

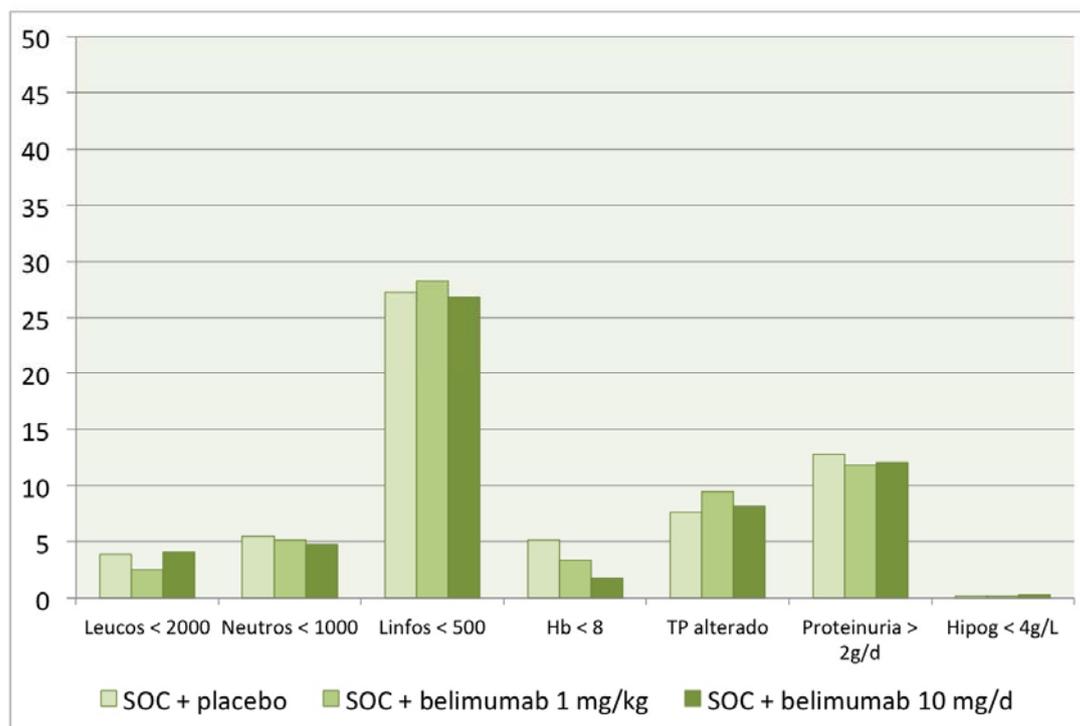


## **E2. Complicaciones hematológicas**

- Disminución de los niveles de inmunoglobulinas séricas: se observó una disminución estadísticamente significativa de los niveles de IgG, IgM e IgA ( $p < 0,0001$ ) en los pacientes tratados con belimumab (1 mg/kg y 10 mg/kg). La mayor reducción fue para los niveles de IgM (18% frente a 6% del grupo placebo), sin asociarse al desarrollo de infecciones (14).

- Leucopenia: La incidencia de leucopenia notificada como un acontecimiento adverso fue del 4% en el grupo que recibió belimumab y del 2% en el grupo que recibió placebo.

**Figura 17. Porcentaje de los principales efectos adversos hematológicos (resultados combinados BLISS-52 + 76).**



### **E3. Trastornos psiquiátricos**

Se produjo insomnio en el 7% del grupo que recibió belimumab y 4% en el grupo placebo (14). La tabla 6 resume los principales efectos adversos recogidos en los dos ensayos (10,11).

**Tabla 6. Alteraciones psiquiátricas en pacientes con LES tratados con belimumab en los ensayos clínicos.**

	Placebo N = 675	Belimumab 1 mg/kg N = 673	Belimumab 10 mg/kg N = 674
Trastornos psiquiátricos graves*	0.4%	0.6%	1.2%
Depresión grave	0.1%	0.4%	0.4%
Suicidio	1 caso	1 caso	1 caso
Ideas de suicidio	-	2 casos	-

\*La mayoría depresión.

#### **E4. Trastornos gastrointestinales**

Los efectos adversos con la mayor diferencia frente a placebo fueron las náuseas y la diarrea. Los pacientes obesos (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>) tratados con belimumab presentaron tasas más altas de náusea, vómitos y diarrea frente a placebo, y en comparación con los pacientes con peso normal (IMC ≥18,5 a ≤30 kg/m<sup>2</sup>). Ninguno de estos acontecimientos gastrointestinales en los pacientes obesos fue grave.

#### **E5. Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos**

No se han evaluado pacientes con neoplasia maligna diagnosticada en los últimos 5 años, a excepción de aquellos con cáncer de células basales o de células escamosas de la piel, o cáncer de cuello de útero, completamente extirpado o que habían sido tratados adecuadamente.

Se han descrito 10 casos: 5 neoplasias sólidas (mama 2, estómago, cérvix uterino y ovario) y 5 neoplasias de piel no-melanoma. La incidencia de neoplasia por 100 pacientes-año fue de 0.29 en el grupo placebo y de 0.20 en el tratado con belimumab (14).

Los datos disponibles después de 6 años de tratamiento (22) mostraron un discreto aumento en la prevalencia de neoplasia (siempre inferior al 1.5% anual), no se dispone de datos que lo puedan relacionar con el fármaco y no con el aumento prospectivo esperable en el paciente con enfermedad autoinmune.

## F. USO DE BELIMUMAB EN SITUACIONES ESPECIALES

### **F1. Edad**

No se ha establecido la eficacia y seguridad de belimumab en pacientes de edad avanzada. Los datos en pacientes >65 años se limitan a <1,6% de la población de estudio. Por tanto, se recomienda evaluar el uso de belimumab en pacientes de edad avanzada de forma individualizada (beneficios esperados respecto a riesgos). En caso de que la administración de belimumab a pacientes de edad avanzada se considere necesaria, no es necesario ajustar la dosis. En el análisis farmacocinético de la población total del estudio de LES con tratamiento intravenoso, la edad no afectó la exposición a belimumab.

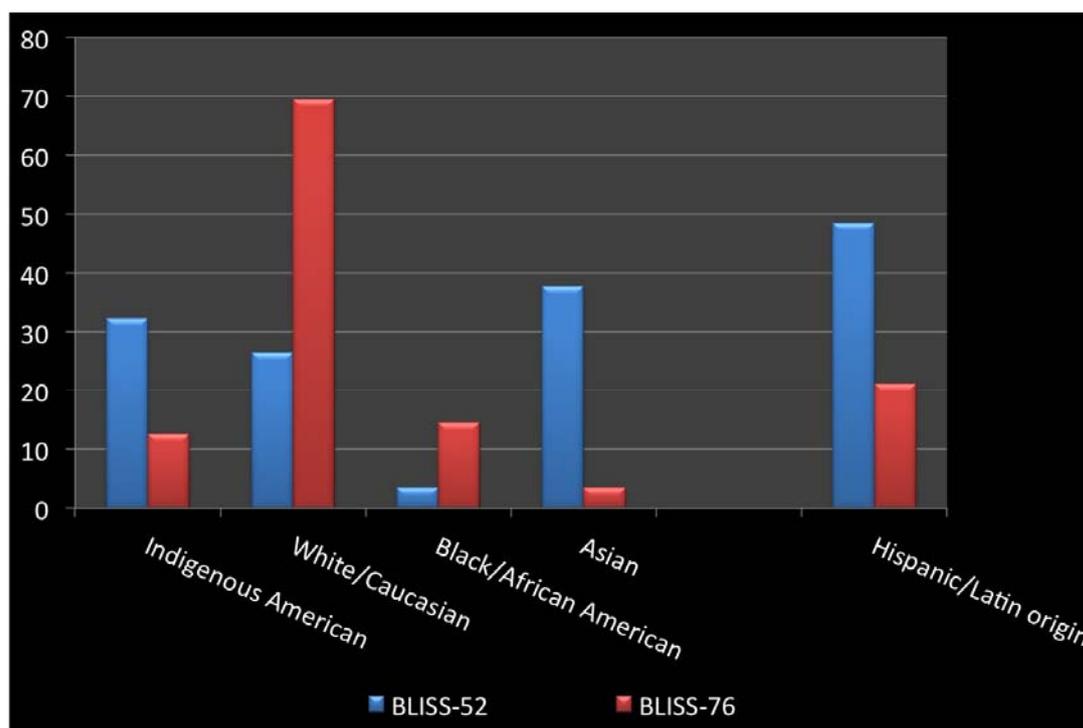
Tampoco se ha establecido la seguridad y eficacia de belimumab en menores de 18 años. La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con belimumab en uno o más subgrupos de población pediátrica con LES.

### **F2. Etnia**

Se reclutaron muy pocos pacientes de raza negra/afroamericana en los ensayos clínicos controlados como para establecer conclusiones significativas. Sí que se observaron diferencias en la distribución étnica de los dos ensayos que quizá hayan podido influir en los resultados de eficacia obtenidos. Así, el BLISS 52 incluyó un % muy bajo de pacientes de raza negra (3-4% frente a 14-15% en el BLISS-76) y un mayor % de amerindios (31-34% frente a 12-13% en el BLISS-76) (23).

El estudio post-hoc de los 321 pacientes seropositivos del ensayo fase II mostró eficacia también en los pacientes de raza negra (23).

**Figura 18. Distribución por etnia: comparativa ensayos BLISS-52 y BLISS-76.**



### **F3. Peso corporal/IMC**

La dosificación de belimumab en pacientes con peso normal conduce a una exposición disminuida en sujetos con bajo peso (IMC <18,5) y al incremento de la exposición en sujetos obesos (IMC >30). Los cambios dependientes del IMC en la exposición no condujeron a los correspondientes cambios en la eficacia. El incremento en la exposición de sujetos obesos que recibieron 10 mg/kg de belimumab no dio lugar a un incremento global en las tasas de EA o EA graves en comparación con sujetos obesos

que recibieron placebo. Sin embargo, en pacientes obesos se observaron mayores tasas de náuseas, vómitos y diarrea. Ninguno de estos eventos gastrointestinales en pacientes obesos fue grave.

No se recomienda ajuste de dosis en sujetos de bajo peso u obesos.

#### **F4. Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres**

No hay datos sobre los efectos de belimumab en la fertilidad humana. Los efectos en la fertilidad masculina y femenina no han sido evaluados formalmente en estudios animales. Por tanto, se recomienda en las mujeres en edad fértil el uso de métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con belimumab y al menos durante 4 meses tras finalizar el último tratamiento.

#### **F5. Embarazo**

Existen datos limitados relativos al uso de belimumab en mujeres embarazadas. Los estudios animales en monos no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción, aparte del efecto farmacológico esperado, como es la reducción de células B. Los datos recogidos en los ensayos fase III no mostraron diferencias entre los tres grupos respecto a incidencia de abortos/muertes fetales (Tabla 7). La recomendación es no utilizar belimumab durante el embarazo a no ser que de acuerdo al criterio médico se considere claramente necesario.

**Tabla 7. Embarazos recogidos en los ensayos clínicos.**

	Placebo N = 675	Belimumab 1 mg/kg N = 673	Belimumab 10 mg/kg N = 674	Total
<b>Total embarazos BLISS-52</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>11</b>	<b>20</b>
- Seguimiento	5	3	9	17
- Aborto/muerte fetal	3	1	5	9
<b>Total embarazos BLISS-76</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>5</b>
- Seguimiento	0	3	1	4
- Aborto/muerte fetal	0	1	0	1

## **F6. Lactancia**

Se desconoce si belimumab se excreta en la leche materna o se absorbe sistémicamente tras la ingestión. Sin embargo, se ha detectado belimumab en la leche de hembras de mono a las que se administró 150 mg/kg cada 2 semanas.

Dado que los anticuerpos maternos (IgG) se excretan en la leche materna, se debe decidir si es necesario desaconsejar la lactancia o interrumpir el tratamiento con belimumab tras ponderar el beneficio de la lactancia para el niño frente al beneficio del tratamiento para la madre.

## **F7. Insuficiencia renal**

No se han llevado a cabo estudios específicos para examinar los efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética de belimumab. Durante el desarrollo clínico, belimumab fue estudiado en pacientes con LES e insuficiencia renal (261 sujetos con insuficiencia renal moderada, aclaramiento de creatinina  $\geq 30$  y  $< 60$  mL/min; 14 sujetos con insuficiencia renal grave, aclaramiento de creatinina  $\geq 15$  y  $< 30$  mL/min). La reducción en el aclaramiento sistémico, estimado mediante modelo farmacocinético

(FC) poblacional, para pacientes en los puntos medios de las categorías de insuficiencia renal en relación con los pacientes con un aclaramiento de creatinina en la mediana de la población FC (79,9 mL/min) fue de 1,4% para insuficiencia renal leve (75 mL/min), 11,7% para moderada (45 mL/min) y 24,0% para grave (22,5 mL/min). Aunque la proteinuria (> 2 g/día) incrementó el aclaramiento de belimumab y las disminuciones en el aclaramiento de creatinina disminuyeron el aclaramiento de belimumab, estos efectos estaban dentro del rango de variabilidad esperado. Por tanto, no se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. En base a la información disponible, no se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. Sin embargo, se recomienda tener precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

### **F8. Insuficiencia hepática**

No se han llevado a cabo estudios específicos para examinar los efectos de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de belimumab. Las moléculas IgG1, como belimumab, son catabolizadas mediante enzimas proteolíticas que se distribuyen ampliamente, y que no están restringidas al tejido hepático, por lo que es poco probable que cambios en la función hepática tengan efectos en la eliminación de belimumab.

### **F9. Vacunaciones**

No deben administrarse vacunas de virus vivos durante 30 días antes, o al mismo tiempo que belimumab, ya que no se ha establecido la seguridad clínica. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infección de personas que recibieron vacunas de virus vivos a pacientes que recibieron belimumab. Dado el mecanismo de acción, belimumab podría interferir con la respuesta a la inmunización.

Este aspecto ha sido evaluado en un subestudio del ensayo BLISS-76 (14). Por una parte, en los pacientes que habían recibido previamente vacunas contra el tétanos, neumococo y la influenza estacional se observó que los títulos de anticuerpos no se vieron significativamente afectados tras la administración de belimumab. Por otra parte, siete pacientes fueron vacunados contra el neumococo/tétanos después de recibir tratamiento con belimumab. Todos ellos desarrollaron títulos de anticuerpos protectores. Aunque el número de pacientes es demasiado pequeño para extraer conclusiones, estos datos parecen sugerir que belimumab no afecta significativamente la capacidad para desarrollar una respuesta inmune protectora a la inmunización.

### **F10. Relación con otras terapias biológicas**

No existen estudios sobre el uso concomitante de belimumab con otras terapias biológicas. En los ensayos fase III se excluyeron pacientes con el antecedente de tratamiento con otras terapias depletivas de células B (rituximab). Ante la falta de datos y el posible riesgo aumentado de procesos infecciosos, tal como se ha observado en estudios de combinación de terapias biológicas (24), no recomendamos con los datos disponibles en la actualidad el uso concomitante con otras terapias biológicas. En caso de cambio a otra terapia, se recomienda esperar un tiempo tras la suspensión de belimumab. Aunque los cálculos farmacocinéticos aportados por la compañía farmacéutica sugieren que el tiempo medio de eliminación es de 19,4 días, nuestra recomendación sería un tiempo mínimo de espera de 1 a 3 meses según la duración previa del tratamiento con belimumab y la indicación clínica del nuevo tratamiento.

**CONFLICTO DE INTERESES**

El proyecto BIOGEAS ha recibido financiación por parte de Laboratorios Roche y Abbott. Estos laboratorios junto a laboratorios GSK/HGS han contribuido en la financiación mediante becas educacionales para la asistencia a la reunión nacional que organiza el GEAS. Dichas compañías no han intervenido en la elección de los miembros que formaron el proyecto, en las decisiones sobre las recomendaciones realizadas por el Grupo de Expertos ni en la aprobación final del presente Documento de Consenso.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jiménez-Alonso J, Línea de trabajo en LES. Guías de práctica clínica de la SEMI: lupus eritematoso sistémico 2012. [http://www.fesemi.org/grupos/autoinmunes/docencia/guias/view#les\\_2011](http://www.fesemi.org/grupos/autoinmunes/docencia/guias/view#les_2011).
2. Ramos-Casals M, Sanz I, Bosch X, Stone JH, Khamashta MA. B-cell-depleting Therapy in Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Med.* 2012 Apr;125(4):327-36.
3. Cancro MP, D'Cruz DP, Khamashta MA. The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 2009 May;119(5):1066-73.
4. Scott LJ, Burness CB, McCormack PL. Belimumab: A Guide to Its Use in Systemic Lupus Erythematosus. *BioDrugs.* 2012 Mar 20. doi:10.2165/11209060-000000000-00000. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22428610.
5. Burness CB, McCormack PL. Belimumab: in systemic lupus erythematosus. *Drugs.* 2011 Dec 24;71(18):2435-44.
6. Lied GA, Berstad A. Functional and clinical aspects of the B-cell-activating factor (BAFF): a narrative review. *Scand J Immunol.* 2011 Jan;73(1):1-7.
7. Ritterhouse LL, Crowe SR, Niewold TB, Merrill JT, Roberts VC, Dedeke AB, Neas BR, Thompson LF, Guthridge JM, James JA. B lymphocyte stimulator levels in systemic lupus erythematosus: higher circulating levels in African American patients and increased production after influenza vaccination in patients with low baseline levels. *Arthritis Rheum.* 2011 Dec;63(12):3931-41.
8. Furie R, Stohl W, Ginzler EM, Becker M, Mishra N, Chatham W, Merrill JT, Weinstein A, McCune WJ, Zhong J, Cai W, Freimuth W; Belimumab Study Group. Biologic activity and safety of belimumab, a neutralizing anti-B-lymphocyte stimulator (BLyS) monoclonal antibody: a phase I trial in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(5):R109.

9. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT, Petri MA, Ginzler EM, Chatham WW, McCune WJ, Fernandez V, Chevrier MR, Zhong ZJ, Freimuth WW. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009 Sep 15;61(9):1168-78.
10. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, Li EK, Thomas M, Kim HY, León MG, Tanasescu C, Nasonov E, Lan JL, Pineda L, Zhong ZJ, Freimuth W, Petri MA; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011 Feb 26;377(9767):721-31.
11. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, Sanchez-Guerrero J, Schwarting A, Merrill JT, Chatham WW, Stohl W, Ginzler EM, Hough DR, Zhong ZJ, Freimuth W, van Vollenhoven RF; 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 Rheum.* 2011 Dec;63(12):3918-30.
12. Ramos-Casals M, Díaz-Lagares C, Khamashta MA; Grupo de Trabajo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Sociedad Española de Medicina Interna. [B-cell-depletion therapy in systemic autoimmune diseases. Recommendations for use in clinical practice]. *Med Clin (Barc).* 2011 Mar 12;136(6):257-63.
13. Ficha técnica de Benlysta, Agencia Europea del Medicamento. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/02015/human\\_med\\_001466.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/02015/human_med_001466.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true)

14. van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, Roth DA, Ji BN, Kleoudis CS, Zhong ZJ, Freimuth W. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis*. 2012 Mar 27. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22337213.
15. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jan 23. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22271756.
16. Strand V, Cooper S, Zhong ZJ, Dennis G. Responders in the Phase 3 Belimumab Clinical Trials in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Reported Improvements in Fatigue and Health-Related Quality of Life At Week 52. *Arthritis Rheum* 2011;63(Suppl):1369(S535)
17. Manzi S, Sanchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie RA, Gladman D, Navarra S, Ginzler EM, D'Cruz D, Doria A, Cooper S, Zhong ZJ, Hough D, Freimuth W, Petri M and on Behalf of the BLISS-52 and -76 Study Groups. Belimumab, a BLYS-Specific Inhibitor, Reduced Disease Activity across Multiple Organ Domains: Combined Efficacy Results from the Phase 3 BLISS-52 and -76 Studies. *Arthritis Rheum* 2010;62(Suppl):1456(S607)
18. Manzi S, Gladman D, Navarra S, Sanchez-Guerrero J, D'Cruz D, Freimuth W, Zhong ZJ, Keenan G and BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups. Organ Domain Item Analysis of Systemic Lupus Erythematosus Patients Treated in Phase 3 Belimumab Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 2011;63(Suppl):602(S231)
19. Petri M, Hu W, Fang H, Xu J, Bienkowska J, Allaire N, Carulli J, Linnik MD. Association between B-Cell Activating Factor Gene Expression and Disease Characteristics in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63(Suppl):585(S223)

20. Dooley MD, Houssiau F, Aranow C, D’Cruz D, Askanase AD, Roth D, Zhong ZJ, Freimuth W, Ginzler EM and BLISS-52/-76 Study Groups. Effect of Belimumab Treatment on Renal Outcomes: Results From Phase 3 Belimumab Clinical Trials in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63(Suppl):2472(S963)
21. Chiche L, Jourde N, Mancini J. Belimumab for systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2011 Jun 18;377(9783):2080; author reply 2080-1.
22. Merrill JT, Furie RA, Wallace DJ, Stohl W, Chatham W, Weinstein A, McKay J, Ginzler EM, Zhong ZJ, Pineda L, Klein J, Freimuth W, Petri M and LBSL02/99 Study Group. Sustained Disease Improvement and Safety Profile Over the 1500 Patient-Year Experience (6 years) with Belimumab in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63(Suppl):584 (S222)
23. Stohl W, Hilbert DM. The discovery and development of belimumab: the anti-BLyS-lupus connection. *Nat Biotechnol*. 2012 Jan 9;30(1):69-77.
24. Engel P, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, Lozano F, Bosch X. Therapeutic targeting of B cells for rheumatic autoimmune diseases. *Pharmacol Rev*. 2011 Mar;63(1):127-56.

## ANEXO 1. Evaluación de actividad y definición de brote lúpico

### a) Índice de actividad SELENA-SLEDAI

Check box: If descriptor is present at the time of visit or in the proceeding 10 days.

Wt	Present	Descriptor	Definition
8	<input type="checkbox"/>	Seizure	Recent onset. Exclude metabolic, infectious or drug cause.
8	<input type="checkbox"/>	Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, bizarre, disorganized, or catatonic behavior. Excluded uremia and drug causes.
8	<input type="checkbox"/>	Organic Brain Syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory or other intelligent function, with rapid onset fluctuating clinical features. Include clouding of consciousness with reduced capacity to focus, and inability to sustain attention to environment, plus at least two of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious or drug causes.
8	<input type="checkbox"/>	Visual Disturbance	Retinal changes of SLE. Include cytoid bodies, retinal hemorrhages, serious exudate or hemorrhages in the choroids, or optic neuritis. Exclude hypertension, infection, or drug causes.
8	<input type="checkbox"/>	Cranial Nerve Disorder	New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves.
8	<input type="checkbox"/>	Lupus Headache	Severe persistent headache: may be migrainous, but must be nonresponsive to narcotic analgesia.
8	<input type="checkbox"/>	CVA	New onset of cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis.
8	<input type="checkbox"/>	Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual, infarction, splinter hemorrhages, or biopsy or angiogram proof of vasculitis.
4	<input type="checkbox"/>	Arthritis	More than 2 joints with pain and signs of inflammation (i.e. tenderness, swelling, or effusion).

Wt	Present	Descriptor	Definition
4	<input type="checkbox"/>	Myositis	Proximal muscle aching/weakness, associated with elevated creatine phosphokinase/adolase or electromyogram changes or a biopsy showing myositis.
4	<input type="checkbox"/>	Urinary Casts	Heme-granular or red blood cell casts.
4	<input type="checkbox"/>	Hematuria	>5 red blood cells/high power field. Exclude stone, infection or other cause.
4	<input type="checkbox"/>	Proteinuria	>0.5 gm/24 hours. New onset or recent increase of more than 0.5 gm/24 hours.
4	<input type="checkbox"/>	Pyuria	>5 white blood cells/high power field. Exclude infection.
2	<input type="checkbox"/>	New Rash	New onset or recurrence of inflammatory type rash.
2	<input type="checkbox"/>	Alopecia	New onset or recurrence of abnormal, patchy or diffuse loss of hair.
2	<input type="checkbox"/>	Mucosal Ulcers	New onset or recurrence of oral or nasal ulcerations.
2	<input type="checkbox"/>	Pleurisy	Pleuritic chest pain with pleural rub or effusion, or pleural thickening.
2	<input type="checkbox"/>	Pericarditis	Pericardial pain with at least 1 of the following: rub, effusion, or electrocardiogram confirmation.
2	<input type="checkbox"/>	Low Complement	Decrease in CH50, C3, or C4 below the lower limit of normal for testing laboratory.
2	<input type="checkbox"/>	Increased DNA binding	>25% binding by Farr assay or above normal range for testing laboratory.
1	<input type="checkbox"/>	Fever	>38°C. Exclude infectious cause.
1	<input type="checkbox"/>	Thrombocytopenia	<100,000 platelets/mm3.
1	<input type="checkbox"/>	Leukopenia	<3,000 White blood cell/mm3. Exclude drug causes.

**b) Índice de actividad PGA (evaluación médico)**

Physicians Global Assessment \_\_\_\_\_

0	1	2	3
None	Mild	Med	Severe

**c) Definición de brote lúpico**

Mild or Moderate Flare <input type="checkbox"/>	Severe Flare <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Change in SLEDAI > 3 points	<input type="checkbox"/> Change in SLEDAI > 12
<input type="checkbox"/> New/worse discoid, photosensitive, profundus, cutaneous vasculitis, bullous lupus Nasopharyngeal ulcers Pleuritis Pericarditis Arthritis Fever (SLE)	<input type="checkbox"/> New/worse CNS-SLE Vasculitis Nephritis Myositis Pk < 60.000 Home anemia: Hb <7% or decrease in Hb > 3% <b>Requiring:</b> double prednisone Prednisone>0.5 mg/kg/day hospitalization
<input type="checkbox"/> Increase in Prednisone, but not to >0.5 mg/kg/day	<input type="checkbox"/> Prednisone >0.5 mg/kg/day
<input type="checkbox"/> Added NSAID or Plaquenil	<input type="checkbox"/> New Cytoxan, Azathioprine, Methotrexate, Hospitalization (SLE)
<input type="checkbox"/> ≥1.0 Increase in PGA, but not to more than 2.5	<input type="checkbox"/> Increase in PGA to > 2.5