

ARTÍCULO ESPECIAL

Recomendaciones sobre el uso de belimumab en el lupus eritematoso sistémico. Guía de Práctica Clínica GEAS-SEMI

M. Ramos-Casals^{a,*}, G. Ruiz-Irastorza^b, J. Jiménez-Alonso^c y M.A. Khamashta^d, en nombre del Comité de Consenso sobre el uso de belimumab, Grupo de Trabajo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)[◊]

^a Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Laboratorio de Enfermedades Autoinmunes «Josep Font», IDIBAPS, Hospital Clínic, Barcelona, España

^b Unidad de Investigación de Enfermedades Autoinmunes, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Cruces, UPV/EHU, Barakaldo, Bizkaia, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España

^d Lupus Research Unit, The Rayne Institute, King's College London School of Medicine at Guy's, King's and St Thomas' Hospitals, St Thomas' Hospital, Londres, Reino Unido

Recibido el 24 de julio de 2012; aceptado el 10 de octubre de 2012

Disponible en Internet el 22 de diciembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Lupus eritematoso sistémico;
Tratamientos biológicos;
Belimumab

Resumen Los tratamientos biológicos están basados en la administración de diversos tipos de moléculas sintéticas relacionadas con la respuesta inmunitaria cuyo uso se ha extendido en los últimos años al campo de las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), especialmente al lupus eritematoso sistémico (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 se aprueba el uso de belimumab, un anticuerpo monoclonal humano que se une específicamente a la forma soluble de la proteína estimuladora de linfocitos B humanos BLyS. 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 aleatorizados, el Grupo de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) ha elaborado una guía terapéutica basada en la evidencia científica disponible en la actualidad sobre el uso de belimumab en los pacientes con LES en la práctica clínica.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miramos@clinic.ub.es (M. Ramos-Casals).

◊ Ver listado de los miembros del Comité de Consenso sobre el uso de belimumab en Anexo 1.

KEYWORDS

Systemic lupus erythematosus;
Biological therapies;
Belimumab

**Recommendations on the use of belimumab in systemic lupus erythematosus.
GEAS-SEMI Clinical Practice Guide**

Abstract Biological therapies are based on the administration of various types of synthetic molecules related to the immune response. Their use has spread in recent years to the field of systemic autoimmune diseases, particularly to systemic lupus erythematosus (SLE). Until 2011, these diseases were not included in the therapeutic indications approved by international regulatory agencies. Therefore, the use of biological therapies was restricted to clinical trials and to compassionate use for cases refractory to standard treatments (off-label use), which require the approval of the Health Ministry. In 2011, belimumab, a human monoclonal antibody that specifically binds to the soluble form of the protein human B lymphocyte stimulator BlyS, was approved for use in patients with SLE. Because the clinical information on the use of this new drug in patients with SLE has only been obtained from the results of randomized trials, the Study Group of Autoimmune Diseases (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) has developed therapeutic guidelines. These guidelines are based on the current scientific evidence on the use of belimumab in SLE patients in the clinical practice.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

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. En España se estima una prevalencia de cerca de un paciente por cada 2.000 personas y una incidencia de 2 nuevos casos por cada 100.000 habitantes/año¹.

La enfermedad es capaz de impactar muy negativamente en la calidad de vida del paciente y de comprometer de forma grave la vida produciendo daños irreversibles 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 los tratamientos estandarizados y puede ser necesario el uso de tratamientos de rescate.

Los tratamientos biológicos están basados 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 las funciones inmunitarias del individuo o haciéndolo de la manera más leve posible. El uso de los tratamientos biológicos 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 *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicine Agency* (EMA) aprueban el uso de belimumab², 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 B⁴. 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 inmunoglobulinas⁵. Los niveles de BlyS se encuentran elevados en los pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunes⁶, y se han correlacionado con la actividad lúpica⁷. La **tabla 1** resume los 4 ensayos realizados con belimumab⁸⁻¹¹.

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 aleatorizados, 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.

Metodología

Se siguió la misma metodología empleada en las anteriores recomendaciones publicadas por el grupo¹². Como soporte para la evidencia científica disponible se analizó la literatura publicada sobre la utilización de belimumab en los pacientes adultos con LES (PubMed, enero 2000-julio 2012). Según la información disponible en la fecha de la última revisión bibliográfica, se redactó el presente documento consensuado por los miembros del Comité de Consenso.

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 GEAS de la SEMI. Se irán recogiendo las aportaciones que realicen los miembros del GEAS bien sobre novedades

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

Fase	Identificador	Población aleatorizada	N	Duración del tratamiento (dosis)
I	LBSL01 (NCT00657007)	LES con enfermedad estable \geq 2 meses antes del cribado	70	21 días (1, 4, 10 o 20 mg/kg; 1 o 2 iv 21 días de separación)
II	LBSL02 (NCT00071487)	LES activo (SELENA-SLEDAI \geq 4) en el momento del cribado, tratamiento estable del LES, ANA/DNA + en algún momento	449	76 semanas (1, 4, 10 mg/kg iv; 52 semanas controladas con placebo, estudio de extensión de 24 semanas adicionales)
III	BLISS-52 (NCT00424476)	LES activo (SELENA-SLEDAI \geq 6) en el momento del cribado, tratamiento estable del LES, ANA/DNA + en 2 ocasiones independientes	865	52 semanas (1 o 10 mg/kg iv, placebo)
III	BLISS-76 (NCT00410384)	LES activo (SELENA-SLEDAI \geq 6) en el momento del cribado, tratamiento estable del LES, ANA/DNA + en 2 ocasiones independientes	819	76 semanas (1 o 10 mg/kg iv, placebo); «end point» primario a las 52 semanas, extensión de 24 semanas

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.

Recomendaciones de uso en la práctica clínica

Evaluación preterapéutica

La ficha técnica de belimumab¹³ define que el fármaco «está indicado como tratamiento adyuvante en los 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 del paciente con LES candidato al tratamiento con belimumab, como las indicaciones terapéuticas específicas órgano por órgano (tabla 2).

Por tanto, y a la espera de futuros estudios poscomercialización, 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:

- Edad:** los resultados de los ensayos terapéuticos disponibles se han realizado en pacientes mayores de 18 años.
- 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.
- Inmunología:** anticuerpos antinucleares (ANA) \geq 1:80 y/o anti-DNA \geq 30 IU/ml, positivos en 2 ocasiones previas y con al menos uno de ambos marcadores positivo en el momento de la evaluación preterapéutica. Especial atención al subgrupo de pacientes inmunológicamente activo (antiDNA + hipocomplementemia); los estudios han demostrado una mayor eficacia de belimumab en los pacientes inmunológicamente activos¹⁴ y un incremento de 8 puntos porcentuales en la respuesta frente al

placebo del subgrupo de pacientes con anti-dsDNA elevado e hipocomplementemia¹⁴.

- Actividad:** puntuación \geq 6 en la escala SELENA-SLEDAI (Anexo 2). Un estudio reciente de van Vollenhoven et al.¹⁴ ha identificado mediante análisis multivariado en el estudio conjunto de los 2 ensayos (BLISS-52 y 76) una mejor respuesta a belimumab en los pacientes con un índice de actividad \geq 10 en la escala SELENA-SLEDAI, hipocomplementemia y tratamiento con corticoides al inicio del estudio.

Tabla 2 Resumen de las indicaciones para el uso de belimumab en los pacientes con LES en la práctica clínica (GEAS-SEMI)

a) Generales

- Paciente con LES clínicamente activo y con positividad mantenida a ANAs, especialmente si además presenta anticuerpos anti-DNA positivos y/o hipocomplementemia
- Ausencia de respuesta tras al menos 3 meses de tratamiento que incluya un antipalúdico, prednisona y al menos un inmunodepresor a dosis adecuada
- Necesidad de prednisona a dosis de mantenimiento igual o superior a 7,5 mg/día para mantener la remisión, a pesar de antipalúdicos y al menos un inmunodepresor
- Contraindicación para la utilización de los inmunodepresores indicados clínicamente por toxicidad o superación de la dosis acumulada recomendada

b) Específicas (valorar la refractariedad según la Guía Clínica GEAS-SEMI)

- Afección mucocutánea refractaria
- Artritis refractaria
- Serositis refractaria
- Trombopenia $<$ 30.000 refractaria o recidivante
- Vasculitis cutánea refractaria
- Nefritis clase III, IV o V no grave con recidiva en fase de mantenimiento
- Afección multisistémica refractaria

ANA: anticuerpos antinucleares.

e) **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. 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. Fuera de esta premisa, no se recomienda el uso de belimumab en pacientes que no estén bajo tratamiento con corticoides, una situación que no obstante se observa en el 14% de los pacientes que se incluyeron en los ensayos BLISS-52 y 76; en este subgrupo, la respuesta a belimumab fue parecida a la observada en el grupo placebo¹⁴.

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 propuesta es la de un paciente con actividad persistente o que reaparece al utilizar una dosis de prednisona de mantenimiento por debajo de 7,5 mg/día¹⁵ asociada a antipalúdicos y a un inmunodepresor. En caso de rebrote, se puede incrementar de forma temporal la dosis de prednisona según el criterio médico evaluando aspectos como el órgano u órganos afectados, la gravedad de la afectación, la experiencia médica, la dosis acumulada de corticoides o los fármacos asociados.

Respecto a los 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, siempre teniendo en cuenta que se han utilizado dosis adecuadas de dichos fármacos y no subóptimas). Un 35% de los pacientes de los ensayos BLISS no estaban en tratamiento con antipalúdicos al inicio del estudio; en estos pacientes se ha consensuado la no indicación de belimumab hasta iniciar/reanudar el antipalúdico (excepto en el caso de intolerancia/toxicidad). En el paciente solo tratado con corticoides y antipalúdicos, y a pesar de que en los ensayos BLISS más de la mitad de los pacientes no estaban en tratamiento inmunodepresor, se ha consensuado no indicar belimumab en el paciente refractario solo a corticoides y antipalúdicos (excepto en los casos de intolerancia a los principales inmunodepresores: micofenolato, azatioprina y metotrexato).

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

Recomendaciones órgano 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 un tratamiento biológico según una afectación concreta (la más grave o refractaria), que suele considerarse como la «indicación terapéutica primaria». Consideramos, por tanto, útil

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

Perfil	Definición
Edad	> 18 años
Perfil inmunológico	ANA $\geq 1:80$ y/o anti-DNA $\geq 30 \text{ IU/ml}$: <ul style="list-style-type: none"> - En 2 ocasiones previas - Al menos un marcador positivo al tratamiento - Especialmente si además existe hipocomplementemia
Nivel de actividad	Puntuación mínima SELENA-SLEDAI de 6 (especialmente en el subgrupo con puntuación de al menos 10)
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> a) No respuesta al tratamiento estándar Necesidad diaria de corticoides $\geq 7,5$ + <ul style="list-style-type: none"> + Antipalúdico + Inmunodepresor b) O bien, intolerancia a tratamiento estándar

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 según la presentación clínica, la refractariedad a tratamientos previos y el nivel de evidencia científico existente en la actualidad sobre el que basar dichas recomendaciones.

Afectación del estado general

El criterio de inclusión de la actividad lúpica utilizado en los ensayos clínicos^{10,11} (SELENA-SLEDAI ≥ 6) permitiría la indicación de belimumab en los pacientes que presentaran como única sintomatología fiebre atribuible al LES, junto con leucopenia y plaquetopenia, elevación de los títulos de anti-DNA 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 SELENA-SLEDAI y general BILAG en los ensayos BLISS no demostraron diferencias estadísticamente significativas (**fig. 1**). En cambio, un estudio *post hoc* ha mostrado mejoría en la fatiga evaluada mediante la escala FACIT^{14,16}.

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 del tratamiento de base junto con un seguimiento clínico y analítico estrecho.

Afectación mucocutánea

Definida como la persistencia de actividad mucocutánea (eritema/erupción cutánea inflamatoria, alopecia y/o úlceras orales/nasales) a pesar de la utilización de tratamientos

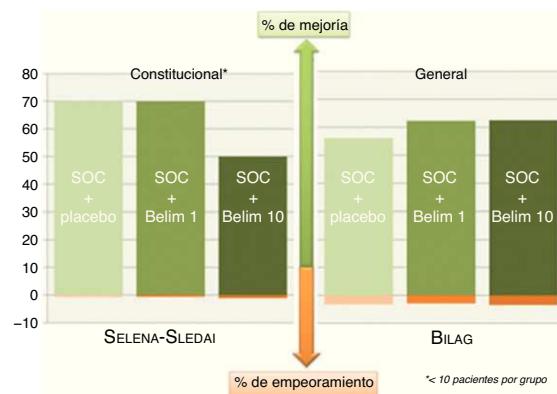


Figura 1 Porcentaje de mejoría y empeoramiento en los dominios constitucional y general Selena-SLEDAI y BILAG.

tópicos, antipalúdicos, corticoides e inmunodepresores (metotrexato o azatioprina). El nivel de actividad recomendado para la administración de belimumab (puntuación mínima de 6 en la escala SELENA-SLEDAI) se alcanza con la aparición de las 3 afecciones cutáneas simultáneas, 2 de ellas con alteración inmunológica (aumento del 25% en los valores de anti-DNA o hipocomplementemia), o una de ellas acompañada de 2 de las siguientes alteraciones: aumento del 25% en los valores de anti-DNA, hipocomplementemia, citopenias (leucopenia y plaquetopenia) o fiebre con una citopenia.

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 SELENA-SLEDAI y mucocutáneo BILAG¹⁷ (figs. 2 y 3). 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 periorbital¹⁸.

Afectación musculoesquelética

Definida como la persistencia de actividad musculoesquelética consistente en artritis (al menos 2 articulaciones inflamadas y dolorosas) y/o miositis (confirmada por la

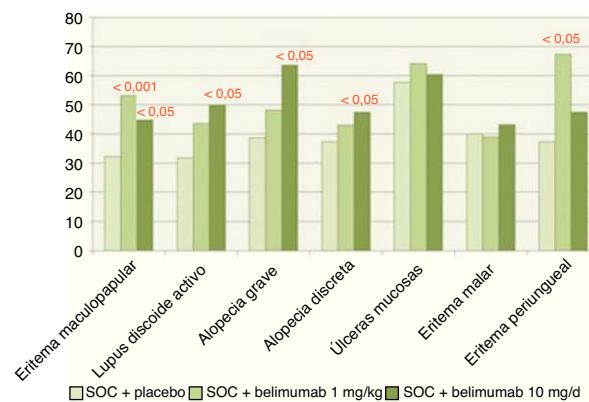


Figura 3 Porcentaje de mejoría en las afecciones cutáneas incluidas en BILAG.

elevación enzimática, EMG o biopsia) a pesar de la utilización de antiinflamatorios, antipalúdicos, corticoides e inmunodepresores (metotrexato o azatioprina). El nivel de actividad recomendado para la administración de belimumab (puntuación mínima de 6 en la escala SELENA-SLEDAI) se alcanzará en todos los pacientes con artritis y/o miositis inmunológicamente activos (aumento del 25% en los valores de anti-DNA y/o hipocomplementemia), o bien si presentan además fiebre y citopenias.

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 SELENA-SLEDAI y BILAG¹⁷, aunque en el dominio SELENA-SLEDAI solo se alcanzó significación estadística con la dosis de 1 mg/kg (fig. 4).

Afectación hematológica

A pesar de que el SELENA-SLEDAI incluye tanto la plaquetopenia como la leucopenia, consideraremos solo la plaquetopenia como indicación terapéutica. El nivel de actividad recomendado para la administración de belimumab (puntuación mínima de 6 en la escala SELENA-SLEDAI) solo se alcanzará en pacientes con plaquetopenia (< 100.000/mm³) muy activos que presenten además leucopenia (< 3.000/mm³) o fiebre y además los 2 marcadores

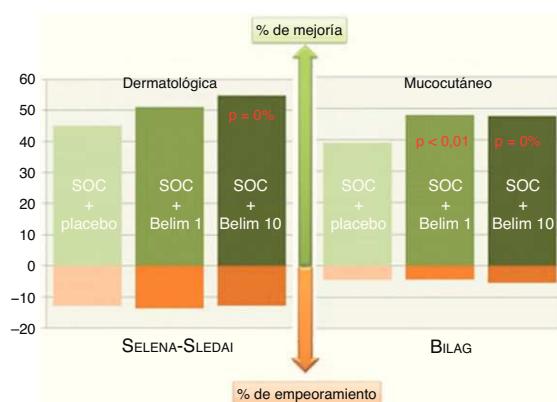


Figura 2 Porcentaje de mejoría y empeoramiento en los dominios dermatológico y mucocutáneo Selena-SLEDAI y BILAG.

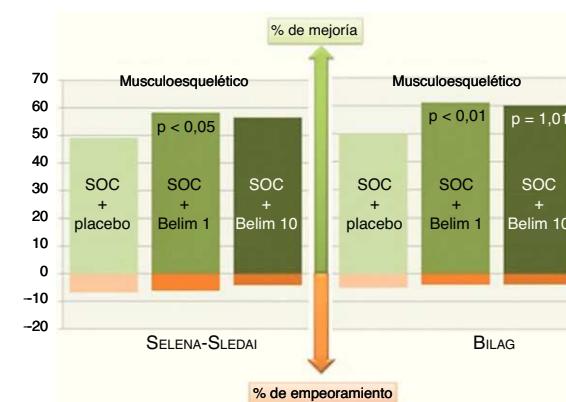


Figura 4 Porcentaje de mejoría y empeoramiento en el dominio musculoesquelético Selena-SLEDAI y BILAG.

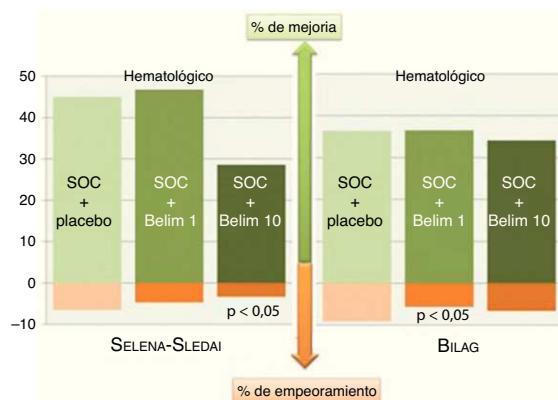


Figura 5 Porcentaje de mejoría y empeoramiento en el dominio hematológico Selena-SLEDAI y BILAG.

inmunológicos activos (aumento del 25% en los valores de anti-DNA e hipocomplementemia), a pesar del tratamiento con corticoides e inmunodepresores/inmunomoduladores (azatioprina o inmunoglobulinas intravenosas).

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 SELENA-SLEDAI y BILAG¹⁷, aunque sí una disminución estadísticamente significativa en el porcentaje de los pacientes que empeoraron (fig. 5). La anemia hemolítica autoinmune no se incluye en el SELENA-SLEDAI y, por tanto, no existe evidencia específica en los ensayos^{10,11} para realizar recomendaciones sobre el uso de belimumab.

Afectación de serosas

Definida como la persistencia de serositis (pleuritis y/o pericarditis) acompañada de 2 de las siguientes alteraciones: aumento del 25% en los valores de anti-DNA, hipocomplementemia, citopenias (leucopenia y plaquetopenia) o fiebre con una citopenia, a pesar del tratamiento con antiinflamatorios, antipalúdicos, corticoides e inmunodepresores (azatioprina o metotrexato).

Los resultados combinados de los ensayos BLISS-52 y 76 no mostraron una mejoría estadísticamente significativa en el dominio SELENA-SLEDAI correspondiente¹⁷, aunque debe tenerse en cuenta que dichos ensayos no fueron diseñados para el análisis específico de respuesta órgano por órgano (fig. 6).

Vasculitis

Definida como la persistencia de vasculitis (ulceración, gangrena, lesiones vasculíticas digitales/periungueales, vasculitis demostrada por biopsia o angiografía) a pesar de tratamiento con corticoides e inmunodepresores (ciclofosfamida o micofenolato).

Los resultados combinados de los ensayos BLISS-52 y 76¹⁷ mostraron una mejoría estadísticamente significativa en el dominio vasculitis SELENA-SLEDAI y una tendencia en el dominio BILAG, tanto en la eficacia como en la prevención de empeoramiento, aunque debe tenerse en cuenta que dichos ensayos no fueron diseñados para el análisis específico de respuesta órgano por órgano (fig. 7).

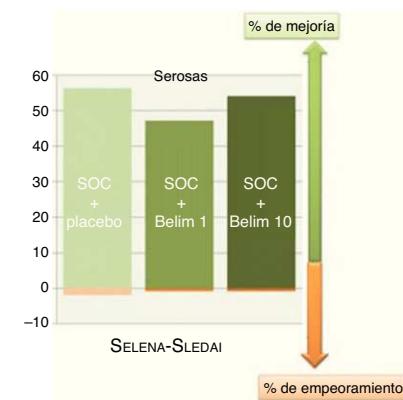


Figura 6 Porcentaje de mejoría y empeoramiento en la afectación de serosas Selena-SLEDAI.

Afectación del sistema nervioso central

Definida como la persistencia de actividad en el sistema nervioso central (SNC) (incluyendo convulsiones, accidente cerebrovascular, psicosis, síndrome orgánico cerebral o vasculitis del SNC) a pesar del tratamiento con corticoides y ciclofosfamida en pulsos.

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 (< 20 en cada brazo) con afectación no grave, aunque los resultados fueron dispares según el índice aplicado y no permiten extraer conclusiones sólidas (fig. 8). Por tanto, en este subgrupo de pacientes no es posible realizar una recomendación sólida sobre qué tratamiento de segunda línea utilizar, especialmente en el caso de tratamiento biológico (belimumab o rituximab). La decisión deberá tomarse de forma individualizada según las características del paciente y la experiencia del equipo médico en casos parecidos con los distintos tratamientos biológicos. El hallazgo de niveles de BLYs soluble significativamente inferiores en pacientes con LES y afectación neurológica¹⁹ podría sugerir una menor eficacia de belimumab, aunque este hecho no puede confirmarse hasta disponer de ensayos diseñados para el análisis específico de la respuesta en este subgrupo de pacientes.

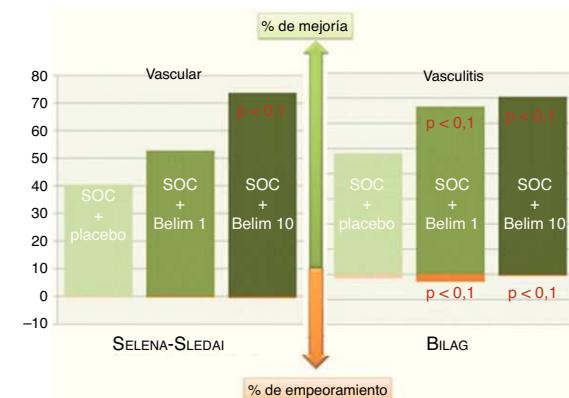


Figura 7 Porcentaje de mejoría y empeoramiento en los dominios vascular y vasculitis Selena-SLEDAI y BILAG.

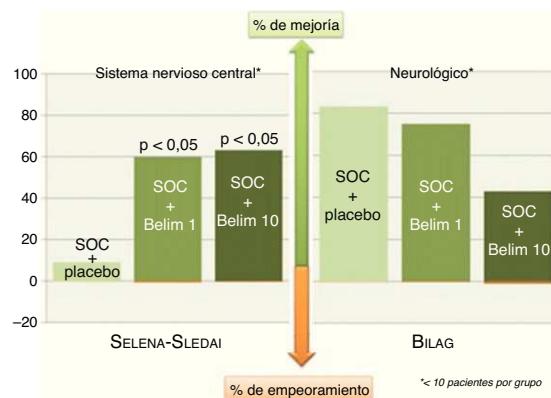


Figura 8 Porcentaje de mejoría y empeoramiento en los dominios del SNC y neurológico Selena-SLEDAI y BILAG.

Afectación renal

Definida como la persistencia de nefropatía lúpica activa (proteinuria $> 0,5 \text{ g/24 h}$, con cilindros, piuria y/o hematuria) a pesar del tratamiento con corticoides e inmunodepresores (ciclofosfamida o micofenolato). El nivel de actividad recomendado para la administración de belimumab (puntuación mínima de 6 en la escala SELENA-SLEDAI) se alcanzaría en todos los pacientes inmunológicamente activos (aumento del 25% en los valores de anti-DNA y/o hipocomplementemia), o bien si presentan fiebre y citopenias.

La exclusión en los ensayos de los pacientes con afectación grave renal (proteinuria superior a 6 g/24 h , creatinina superior a $2,5 \text{ mg/dl}$, 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 (fig. 9). 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 $> 1 \text{ g/24 h}$, aunque los resultados no alcanzaron significación estadística²⁰ excepto en la disminución de brote renal²¹ (fig. 10). No obstante, se recomienda realizar una evaluación individualizada de la indicación de tratamiento con belimumab:

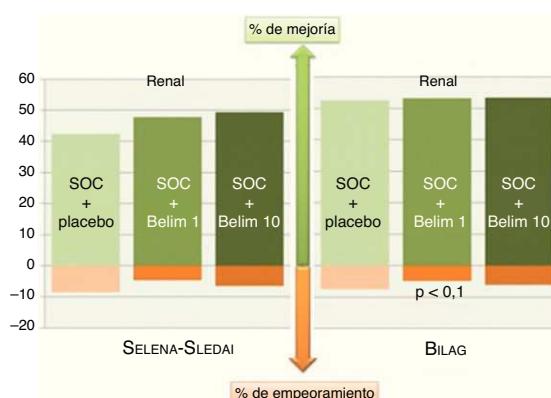


Figura 9 Porcentaje de mejoría y empeoramiento en el dominio renal Selena-SLEDAI y BILAG.

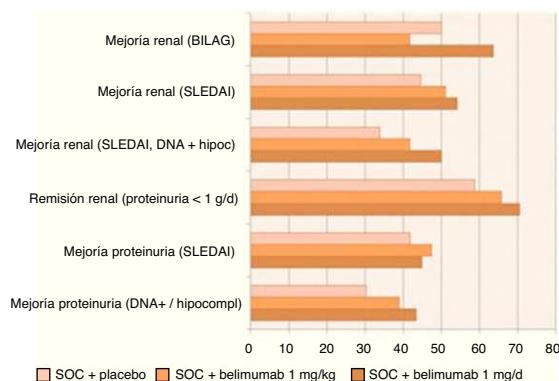


Figura 10 Porcentaje de mejoría en los distintos subgrupos de pacientes con afección renal y los dominios de Selena-SLEDAI y BILAG.

- Pacientes con afectación renal grave (ver definición previa):* no es posible realizar recomendaciones debido a la exclusión de dichos pacientes de los ensayos.
- Pacientes con afectación renal no grave:* se plantea un escenario abierto en el caso de considerar el uso en estos pacientes de tratamientos biológicos (belimumab o rituximab). La decisión deberá tomarse de forma individualizada según 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 los pacientes con LES (rituximab no).
 2. El ensayo LUNAR no mostró superioridad de rituximab frente al 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 BLyS soluble son significativamente superiores en pacientes con LES y afectación renal¹⁹.
 6. En los ensayos se ha observado, como tendencia, la eficacia de belimumab, especialmente en el subgrupo de pacientes inmunológicamente activos (niveles elevados de antiDNA e hipocomplementemia)^{10,11}.

Contraindicaciones y precauciones

Según el prospecto del fármaco, la única contraindicación absoluta es la hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. En cambio, el número de situaciones en las que se recomienda precaución ante la falta actual de resultados y para las que las especificaciones aprobadas para belimumab¹³ no recomiendan su uso incluyen 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 6 g/24 h (o equivalente),

creatinina superior a 2,5 mg/dl, diálisis actual o en los 90 días previos.

- c) Infecciones víricas crónicas: virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC).
- d) Hipogammaglobulinemia ($\text{IgG} < 400 \text{ mg/dl}$) o deficiencia de IgA ($\text{IgA} < 10 \text{ mg/dl}$).
- e) Tratamiento concomitante con otros tratamientos depletivos de células B (rituximab, ciclofosfamida).
- f) Antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.
- g) Vacunación con organismos vivos un mes antes del inicio del tratamiento.

Además, y como en todo paciente con enfermedad autoinmune sistémica que va a recibir un tratamiento biológico, debe valorarse individualmente el uso de belimumab en función del balance riesgo/beneficio en aquellas situaciones asociadas a un elevado riesgo de infección (úlceras cutáneas o mucosas extensas, tuberculosis latente no tratada, portadores de catéteres o sondas permanentes) y en los pacientes con hipogammaglobulinemia leve o neutropenia $< 1.500/\text{mm}^3$.

Evaluación protocolizada del paciente pretratamiento

Una vez evaluada la indicación y las contraindicaciones, el siguiente paso es la visita preterapéutica del paciente candidato a recibir belimumab. En la entrevista de cribado se debe informar al paciente sobre el motivo de la elección del tratamiento biológico y explicar los efectos beneficiosos esperables y los riesgos asociados a su administración.

Evaluación clínica

En la anamnesis debe analizarse especialmente la existencia de afecciones de base consideradas como contraindicación o precaución para la utilización de belimumab. La exploración física debe ser cuidadosa, con toma de constantes, y evaluar sobre todo la existencia de procesos activos infecciosos, neoplásicos o cardiopulmonares. Se aconseja disponer de una radiografía de tórax y electrocardiograma recientes (menos de un mes). Se recomienda realizar de forma rutinaria reacción intradérmica PPD, especialmente en los 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 los pacientes inmunodeprimidos el resultado tanto del PPD como de los métodos IGRAS pueden ser negativos, lo que limita su interpretación.

Resulta imprescindible la determinación del nivel de actividad de la enfermedad mediante, como mínimo, la aplicación del índice SELENA-SLEDAI, y de la evaluación de

actividad por parte del equipo médico mediante el cuestionario y definiciones PGA (Anexo 2).

Estudios de laboratorio

Se recomienda la realización de un hemograma (especial atención al recuento total de neutrófilos), bioquímica estándar, velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR), y disponer de serologías víricas en los últimos 6 meses (HBsAg, anticuerpos antiHBc y antiHBs, anticuerpos anti-VHC, anticuerpos anti-VIH). Respecto al perfil inmuno-lógico, se recomienda la determinación preterapéutica de los niveles de anti-DNA, complemento e inmunoglobulinas séricas (en las últimas 4 semanas), y disponer de una determinación de ANA, factor reumatoide (FR), anti-ENA (Ro, La, Sm, RNP) y anticuerpos antifosfolípidicos en los últimos 6 meses.

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 solo 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-76¹⁴. Tampoco hay datos que sugieran interacción con fármacos cardiovasculares, anticoagulantes ni antiagregantes.

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 tratamiento de posibles reacciones alérgicas relacionadas con la infusión.

Administración de premedicación

En los ensayos^{10,11} la indicación y el tipo de premedicación se dejó a criterio del investigador, aunque solo 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 min) puede valorarse en determinados casos la administración como premedicación de 1 g de paracetamol intravenoso y/o de 25-50 mg de difenhidramina.

Preparación de la solución para perfusión

La reconstitución y dilución deberán realizarse bajo condiciones asepticas, dejando el vial 10-15 min 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. Se aconseja remover suavemente el vial durante 60 s y permitir que el vial alcance la temperatura ambiente (entre 15-25 °C) durante la reconstitución, removiendo suavemente el vial durante 60 s cada 5 min hasta que el polvo se disuelva sin agitar. Normalmente la reconstitución se completa a los 10-15 min después de añadir el agua, pero puede tardar hasta 30 min. Si para la reconstitución de belimumab se utiliza un dispositivo de reconstitución mecánico no deben superarse las 500 rpm y el vial no debe removese más de 30 min. 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.

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. Despues, 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 h.

Respecto a la conservación, para los viales sin abrir la validez es de 3 años (conservar en nevera entre 2-8 °C sin congelar, con el embalaje original para protegerlo de la luz). Para la solución reconstituida si no se utiliza inmediatamente, debe protegerse de la luz solar directa, y conservarse en nevera entre 2-8 °C. Para la solución reconstituida y diluida para perfusión, puede conservarse entre 2-8 °C o a temperatura ambiente (entre 15-25 °C).

Pauta de administración

La dosis recomendada es 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y continuar cada 4 semanas. Belimumab se administra por perfusión intravenosa (debe ser reconstituido y diluido antes de la administración) continua durante una 1 h; 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.

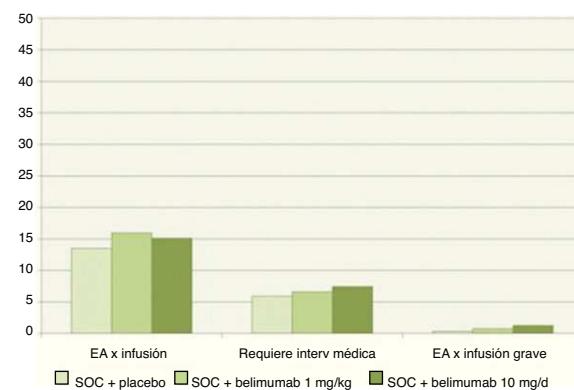


Figura 11 Porcentaje de efectos adversos relacionados con la infusión (resultados combinados BLISS-52 + 76).

Reacciones adversas relacionadas con la infusión

Cualquier tratamiento biológico administrado 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 el 0,3% respectivamente, requirieron interrupción permanente del tratamiento. Las reacciones relacionadas con la perfusión fueron más frecuentes durante las primeras 2 perfusiones y tendieron a disminuir con las perfusiones subsiguientes¹⁰ (figs. 11 y 12).

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 (2 con belimumab 1 mg/kg y una con 10 mg/kg) en la primera dosis; 2 casos de angioedema grave (uno considerado como no relacionado con el tratamiento), que se resolvieron con prednisona y adrenalina¹⁰. En el ensayo BLISS-76 se reportaron 2 casos de angioedema en pacientes tratados

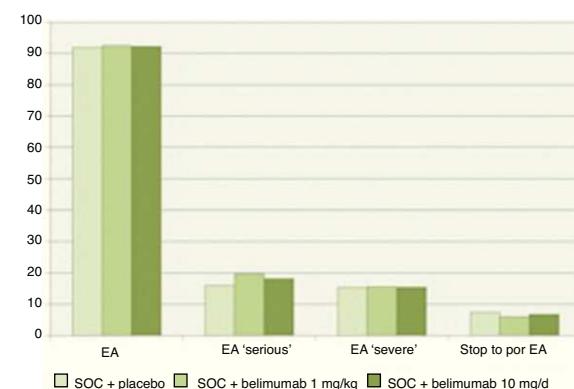


Figura 12 Porcentaje de efectos adversos (resultados combinados BLISS-52 + 76).

con belimumab 1 mg/kg (solo uno de ellos fue considerado relacionado con el fármaco), también resueltos con antihistamínicos y/o prednisona¹¹.

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 mmHg en presión arterial basal), malestar torácico, elevación de temperatura, urticaria.
- **Reacción grave:** hipotensión o hipertensión (modificación superior a 20 mmHg en presión arterial basal), dolor torácico, disnea, broncoespasmo, estridor, shock.

Debido a que no existen protocolos estandarizados, puede utilizarse una pauta parecida a la propuesta en otros tratamientos biológicos, que consiste en auscultación cardiopulmonar y monitorización de constantes, administración de metilprednisolona 100 mg iv, difenhidramina 25-50 mg iv y paracetamol 1 g iv, y modificar el ritmo de infusión según la gravedad:

- **Reacción leve:** disminuir la velocidad de infusión.
- **Reacción moderada:** parar la infusión y reiniciar a los 20 min reduciendo la velocidad de infusión.
- **Reacción grave:** parar la infusión y perfundir 500 ml de SSF, oxigenoterapia y vigilancia de vía aérea, adrenalina (1:1.000) 0,1-0,5 ml subcutáneo y repetir bolo de metilprednisolona.

Las reacciones de hipersensibilidad retardada son poco frecuentes. Suelen aparecer pasadas 24h de la administración y hasta 14 días después. Síntomas: fiebre, eritema urticariforme, artralgias y mialgias, artritis. Para su tratamiento 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.

En los 2 ensayos BLISS, 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.

Seguimiento del paciente tratado con belimumab

Evaluación de la respuesta clínica

La evolución del paciente debe evaluarse en cada perfusión, incluyendo la aplicación de la escala de actividad SELENA-SLEDAI y PGA (Anexo 2). No se ha demostrado correlación entre los niveles séricos de BLyS y la respuesta clínica a las

52 semanas²². La respuesta clínica debe valorarse además órgano por órgano. Según los ensayos BLISS²², la respuesta inmunológica (negativización de anti-DNA, normalización de los niveles de complemento y de la hipergammaglobulinemia) suele observarse a partir de las 4-8 semanas de tratamiento.

No existen datos en la práctica clínica 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. Se recomienda aplicar la clasificación de la gravedad del brote lúpico según el Anexo 2.

Determinaciones analíticas

Se recomienda realizar una analítica estándar (hemograma, bioquímica, reactantes y dosificación de inmunoglobulinas) en la primera dosis de mantenimiento. En las siguientes dosis, no se recomiendan más estudios complementarios que los precisos según 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, complemento y dosificación de IgG según la evolución del paciente, aunque se recomienda disponer de dichos datos cada 3 meses (en los casos más activos) o cada 6 meses.

Seguimiento de posibles 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 la fiebre, que debe plantearse como de origen infeccioso mientras no se demuestre lo contrario, y aplicar como protocolo una anamnesis y exploración física completa (mucosas, piel, auscultación, fondo de ojo, etc.), realizar una radiografía de tórax y un estudio analítico (PCR, procalcitonina, VSG, bioquímica estándar, hemograma, cuantificación de inmunoglobulinas) y otras exploraciones según los síntomas. Respecto a las lesiones cutáneas, realizar evaluación por dermatología (reacción alérgica vs. vasculítica) y considerar la biopsia en caso de duda.

Duración del tratamiento

Una vez alcanzada la respuesta clínica e inmunológica (negativización de anti-DNA, normalización de los niveles de complemento y de la hipergammaglobulinemia), debe plantearse la duración del tratamiento con belimumab para mantener la remisión clínica e inmunológica alcanzada. 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 tratamiento¹¹, mientras que Merrill et al.²³ han comunicado el mantenimiento de la eficacia al menos durante 4 años de tratamiento. Por tanto, y con los datos disponibles actualmente, no es posible realizar

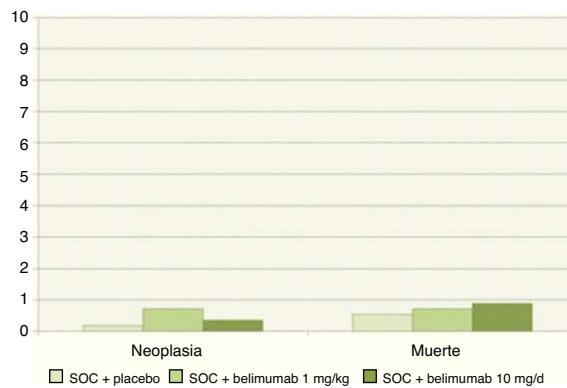


Figura 13 Porcentaje de neoplasias y mortalidad (resultados combinados BLISS-52 + 76).

una recomendación sólida sobre la duración del tratamiento, que deberá evaluarse caso a caso.

Aparición de complicaciones durante el tratamiento con belimumab

Los resultados procedentes de los ensayos fase III^{10,11} no mostraron diferencias estadísticamente significativas en los principales efectos adversos entre los 3 grupos de pacientes. No obstante, y al igual que ocurre con el resto de tratamientos biológicos, debe tenerse en cuenta la posible aparición de las siguientes complicaciones (figs. 13–17).

Infecciones

El mecanismo de acción de belimumab podría incrementar 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-52¹⁰, la incidencia global de las infecciones fue del 70% en el grupo que recibió belimumab y del 67% en el grupo que recibió placebo. Las infecciones que se produjeron en al menos el 3% de los pacientes con

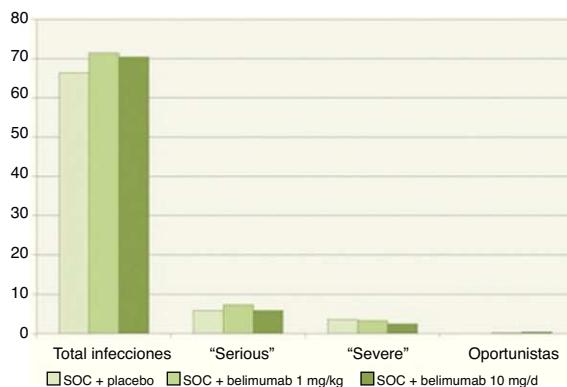


Figura 14 Porcentaje de infecciones (resultados combinados BLISS-52 + 76).

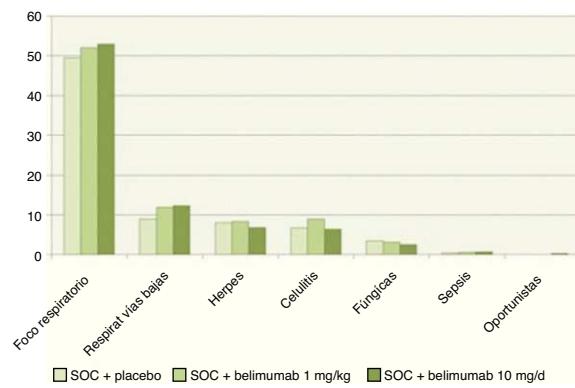


Figura 15 Porcentaje de infecciones por localización (resultados combinados BLISS-52 + 76).

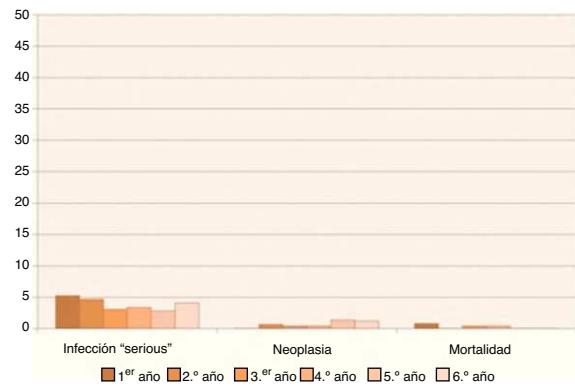


Figura 16 Porcentaje de los efectos adversos más graves observados tras 6 años de tratamiento con belimumab, separados por años.

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 3 pacientes tratados con belimumab (tabla 4), todos resueltos tras

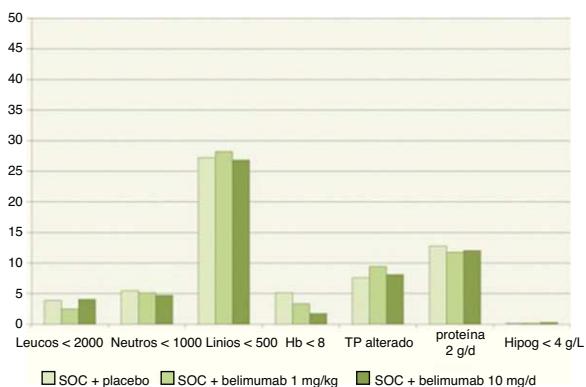


Figura 17 Porcentaje de los principales efectos adversos hematológicos (resultados combinados BLISS-52 + 76).

Tabla 4 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	1 mg/kg	Acinetobacter	Corticoides, HCQ, azatioprina	16	Sí
Caso 3	10 mg/kg	CMV	Corticoides, azatioprina	62	Sí

CMV: citomegalovirus.

suspender belimumab e iniciar tratamiento antimicrobiano específico^{10,11}. En un caso, la relación causal fue considerada como improbable. No se notificaron infecciones oportunistas en el grupo placebo.

Los resultados conjuntos de los ensayos BLISS-52 y 76 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.

Complicaciones hematológicas

Se ha observado 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) en los ensayos BLISS. La mayor reducción fue para los niveles de IgM (18 vs. 6% del grupo placebo), sin asociarse al desarrollo de infecciones. 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.

Trastornos psiquiátricos

Se produjo insomnio en el 7% del grupo que recibió belimumab y el 4% en el grupo placebo. La [tabla 5](#) resume los principales efectos adversos recogidos en los 2 ensayos BLISS^{10,11}.

Trastornos gastrointestinales

En los ensayos BLISS, los efectos adversos con la mayor diferencia frente a placebo fueron las náuseas y la diarrea. Los pacientes obesos ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) tratados con belimumab presentaron tasas más altas de náusea, vómitos y diarrea frente a placebo, y en comparación con los pacientes con peso normal ($IMC \geq 18,5 \text{ a } \leq 30 \text{ kg/m}^2$). Ninguno de estos acontecimientos gastrointestinales en los pacientes obesos fue grave.

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.

En los ensayos BLISS 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.

Los datos disponibles después de 4 años de tratamiento²³ mostraron un discreto aumento en la prevalencia de la 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.

Uso de belimumab en situaciones especiales

Edad

No se ha establecido la eficacia y seguridad de belimumab en pacientes de edad avanzada. Los datos en pacientes mayores de 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 la eficacia de belimumab en los 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.

Etnia

Se reclutaron muy pocos pacientes de raza negra/afroamericana en los ensayos clínicos controlados como para establecer conclusiones significativas ([fig. 18](#)). Si que se observaron diferencias en la distribución étnica de los 2 ensayos que quizá hayan podido influir en los resultados de eficacia obtenidos. Así, el BLISS-52 incluyó un porcentaje muy bajo de pacientes de raza negra (3-4 vs. 14-15% en el BLISS-76) y un mayor porcentaje de amerindios (31-34 vs. 12-13% en el BLISS-76)²⁴.

El estudio *post hoc* de los 321 pacientes seropositivos del ensayo fase II mostró eficacia también en los pacientes de raza negra²⁴. Por otra parte, van Vollenhoven et al.¹⁴ reportan una mayor respuesta en pacientes del oeste de Europa, Australia e Israel, frente a otras regiones (52% en el grupo tratado con belimumab 10 mg/kg, 37% en el tratado con belimumab 1 mg/kg y 24% en el grupo placebo, $p < 0,05$).

Tabla 5 Alteraciones psiquiátricas en los 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	Un caso	Un caso	Un caso
Ideas de suicidio	-	2 casos	-

* La mayoría depresión.

Peso corporal/índice de masa corporal

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 los 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 los sujetos obesos que recibieron 10 mg/kg de belimumab no dio lugar a un incremento global en las tasas de efectos adversos ni de los efectos adversos graves en comparación con los sujetos obesos que recibieron placebo. Sin embargo, en los pacientes obesos se observaron mayores tasas de náuseas, vómitos y diarrea. Ninguno de estos episodios gastrointestinales en los pacientes obesos fue grave.

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

Mujeres en edad fértil y anticoncepción

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 los 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.

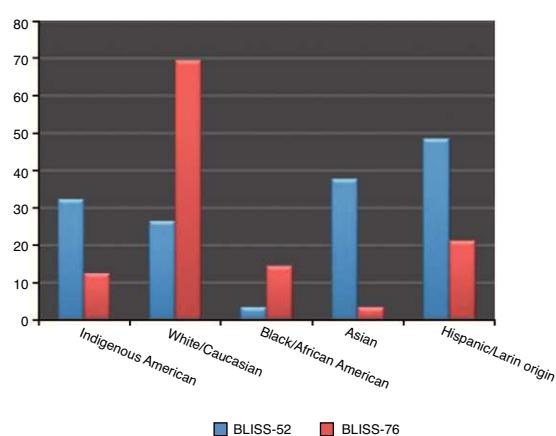


Figura 18 Distribución por etnia: comparativa ensayos BLISS-52 y BLISS-76.

Embarazo

Existen datos limitados relativos al uso de belimumab en las 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 las células B. Los datos recogidos en los ensayos fase III no mostraron diferencias entre los 3 grupos respecto a la incidencia de abortos/muertes fetales (tabla 6). La recomendación es no utilizar belimumab durante el embarazo, a no ser que según el criterio médico se considere claramente necesario.

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.

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 ≥ 30 y < 60 ml/min; 14 sujetos con insuficiencia renal grave, aclaramiento de creatinina ≥ 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 del 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

Tabla 6 Embarazos recogidos en los ensayos clínicos

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

dosis en pacientes con insuficiencia renal. Según la información disponible, no se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. Sin embargo, se recomienda tener precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave.

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.

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-76²⁵. 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 (excepto un descenso significativo para el serotipo neumocócico 12F). Por otra parte, 7 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.

Relación con otros tratamientos biológicos

No existen estudios sobre el uso concomitante de belimumab con otros tratamientos biológicos. En los ensayos fase III se excluyeron los pacientes con el antecedente de tratamiento con otros tratamientos depletivos de células

B (rituximab). Ante la falta de datos y el posible riesgo incrementado de procesos infecciosos, tal como se ha observado en estudios de combinación de tratamientos biológicos²⁶, no recomendamos con los datos disponibles en la actualidad el uso concomitante con otros tratamientos biológicos. No obstante, algunos autores ya postulan la utilización simultánea o secuencial de ambos fármacos (rituximab y belimumab) al afectar a vías etiopatogénicas del linfocito B diferentes²⁴.

En el caso de cambio a otro tratamiento, 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 registro 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.

Anexo 1. Comité de Consenso sobre el uso de belimumab (GEAS-SEMI)

M. Ramos-Casals (Coordinador, Hospital Clinic, Barcelona)
 X. Bosch (Hospital Clinic, Barcelona)
 A. Bové (Hospital Clinic, Barcelona)
 P. Brito-Zerón (Hospital Clinic, Barcelona)
 L. Caminal-Montero (Hospital Central de Asturias, Oviedo)
 C. Díaz-Lagares (Hospital Clínic, Barcelona)
 J. Bernardino Díaz (Hospital Central de Asturias, Oviedo)
 G. Fraile (Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid)
 P. Guisado Vasco (Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid)
 J. Jiménez-Alonso (Hospital Virgen de las Nieves, Granada)

M.A. Khamashta (St Thomas Hospital, London, Reino Unido)
 M. Pérez de Lis (Hospital Meixoeiro, Vigo, Pontevedra)
 R. Pérez-Álvarez (Hospital Meixoeiro, Vigo, Pontevedra)
 S. Retamozo (Hospital Clinic, Barcelona)
 G. Ruiz-Irastorza (Hospital de Cruces, Barakaldo, Vizcaya)
 L. Sáez (Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza)
 A. Sisó (CAPSE/GESCLINIC, Barcelona)
 M.J. Soto-Cárdenes (Hospital Puerta del Mar, Cádiz)

J. Velilla (Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza)

Anexo 2. 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).
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/mm ³ .
1	<input type="checkbox"/>	Leukopenia	<3,000 White blood cell/mm ³ . Exclude drug causes.

b) Índice de actividad PGA (evaluación médica)

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% Requiring: 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

Bibliografía

- Jiménez-Alonso J, Línea de trabajo en LES. Guías de práctica clínica de la SEMI: lupus eritematoso sistémico 2012 [consultado 9 Ago 2012]. Disponible en: http://www.fesemi.org/grupos/autoinmunes/docencia/guias/view#les_2011
- Ramos-Casals M, Sanz I, Bosch X, Stone JH, Khamashta MA. B-cell-depleting therapy in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2012;125:327-36.
- Cancro MP, D'Cruz DP, Khamashta MA. The role of B lymphocyte stimulator (BlyS) in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 2009;119:1066-73.
- Scott LJ, Burness CB, McCormack PL. Belimumab: a guide to its use in systemic lupus erythematosus. *BioDrugs*. 2012;26:195-9.
- Burness CB, McCormack PL. Belimumab: in systemic lupus erythematosus. *Drugs*. 2011;71:2435-44.
- Lied GA, Berstad A. Functional and clinical aspects of the B-cell-activating factor (BAFF): a narrative review. *Scand J Immunol*. 2011;73:1-7.
- Ritterhouse LL, Crowe SR, Niewold TB, Merrill JT, Roberts VC, Dedeke AB, et al. 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;63:3931-41.
- Furie R, Stohl W, Ginzler EM, Becker M, Mishra N, Chatham W, et al., 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:R109.
- 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 Rheum*. 2009;61:1168-78.
- Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jiménez RE, et al., 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;377:721-31.
- Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al., 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;63:3918-30.
- 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;136:257-63.
- Ficha técnica de Benlysta, Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002015/human_med_001466.jsp&mid=WCOb01ac058001d124&jsenabled=true [consultado 9 Ago 2012].
- van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, Roth DA, Ji BN, Kleoudis CS, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1343-9.
- Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1145-53.
- 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.
- Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra SV, et al., on behalf of the BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1833-8.
- Manzi S, Gladman D, Navarra S, Sánchez-Guerrero J, D'Cruz D, Freimuth W, et al., 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.
- Petri M, Hu W, Fang H, Xu J, Bienkowska J, Allaire N, et al. Association between B-cell activating factor gene expression and disease characteristics in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63 Suppl:585. S223.
- Dooley MD, Houssiau F, Aranow C, D'Cruz D, Askanase AD, Roth D, et al., 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;377:2080, author reply 2080-1.
22. Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, Thomas M, Scheinberg MA, Clarke A, et al., BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2328-37.
23. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, McKay JD, Lisse JR, Aranow C, et al., on Behalf of the LBSL02/99 Study Group. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3364-73.
24. Stohl W, Hilbert DM. The discovery and development of belimumab: the anti-BLyS-lupus connection. *Nat Biotechnol*. 2012;30:69-77.
25. Chatham WW, Wallace DJ, Stohl W, Latinis KM, Manzi S, McCune WJ, et al., on behalf of the BLISS-76 Study Group. Effect of Belimumab on Vaccine Antigen Antibodies to Influenza, Pneumococcal, and Tetanus Vaccines in Patients with Systemic Lupus Erythematosus in the BLISS-76 Trial. *J Rheumatol*. 2012;39:1632-40.
26. Engel P, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, Lozano F, Bosch X. Therapeutic targeting of B cells for rheumatic autoimmune diseases. *Pharmacol Rev*. 2011;63:127-56.