

BELIMUMAB

Lupus eritematoso sistémico

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
09/11/2012

Tabla de contenido (control + clic para seguir hipervínculo)

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME	2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN	2
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO	2
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.	2
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.	5
5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada	5
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos.....	6
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	13
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones	16
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	17
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.	18
6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)	18
6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.....	22
6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.	24
6.4. Precauciones de empleo en casos especiales	25
6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco	26
7. AREA ECONÓMICA	26
7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.....	26
7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.	28
7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados.....	29
7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.	29
7.4.Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.	29
7.5.Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal.....	29
8.- AREA DE CONCLUSIONES.	30
8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.	30
8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital. .	31
8.3 Indicaciones y servicios aprobados.	31
8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco. .	31
8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).....	31
9.- BIBLIOGRAFÍA.....	33
EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía	32
ANEXO APARTADO 1 del informe modelo base	35
ANEXO APARTADO 5.2.b	36

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Belimumab.

Indicación clínica solicitada: Tratamiento adyuvante en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (p.ej. anti-ADNdc positivos y bajo nivel de complemento) a pesar de tratamiento estándar.

Autores / Revisores: Mónica Ferrit Martín y Meritxell Salazar Bravo. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Este informe ha sido revisado finalmente por el Comité de Actualización de la GFTHA. Con la colaboración del CADIME para la búsqueda bibliográfica.

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones, y enviado por correo electrónico a las principales sociedades científicas relacionadas, al Grupo Hospitalario Andaluz de Evaluación de Medicamentos (GHEMA) y al laboratorio fabricante. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: No existe conflicto de intereses. (Ver declaración en anexo).

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Belimumab.

Nombre comercial: Benlysta®.

Laboratorio: Glaxo Group Ltd.

Grupo terapéutico. Denominación: Inmunosupresores selectivos.

Código ATC: L04AA.

Vía de administración: Intravenoso.

Tipo de dispensación: Hospitalario.

Vía de registro: Procedimiento centralizado EMA.

Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL -7,5% con 4% IVA
Benlysta®, vial 120 mg polvo para perfusión	1	683044	145.59 €
Benlysta®, vial 400 mg polvo para perfusión	1	683043	484.38 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Belimumab es un anticuerpo monoclonal humano de IgG1 λ que se une específicamente a la forma soluble de la proteína Estimuladora de Linfocitos B humanos (BLyS), también conocido como BAFF y TNFSF13B. Bloquea la unión de BLyS soluble, un factor de supervivencia de la célula B, a sus receptores en las células B. No se une a las células B directamente, pero mediante su unión a BLyS inhibe la supervivencia de las células B, incluyendo células B autorreactivas y reduce la diferenciación de células B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas (Ig). Los niveles de BLyS se encuentran elevados en pacientes con LES y

otras enfermedades autoinmunes. Existe una asociación entre los niveles plasmáticos de BLYS y la actividad de la enfermedad de LES. No se conoce completamente la contribución relativa de los niveles de BLYS a la fisiopatología de LES¹.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMyPS/EMA: Tratamiento adyuvante en pacientes adultos con LES activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (p.ej. anti-ADNdc positivos y bajo nivel de complemento) a pesar de tratamiento estándar.

Fecha de aprobación: 11/08/2011².

FDA: Tratamiento adyuvante en pacientes adultos con LES activo, con autoanticuerpos activos positivos que estén recibiendo tratamiento estándar. Fecha de aprobación: 09/03/2011³.

4.3 Posología, forma de preparación y administración²

Posología: 10 mg/Kg los días (d) 0, 14, 28 y posteriormente a intervalos de 4 semanas (sem).

El tratamiento con belimumab debe ser iniciado y supervisado por un médico cualificado con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de LES. La condición del paciente debe evaluarse continuamente. La interrupción del tratamiento con belimumab debe valorarse si no existe mejoría en el control de la enfermedad tras 6 meses de tratamiento.

Forma de preparación: Reconstitución del vial con agua para inyectable y posterior dilución del mismo con ClNa 0,9%.

Administración: Perfusión intravenosa (iv) durante 1 hora (h). La velocidad de perfusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción relacionada con la perfusión. La perfusión debe interrumpirse inmediatamente si el paciente presenta una potencial reacción adversa que ponga en riesgo su vida. Las perfusiones de belimumab deben administrarse por un profesional sanitario cualificado con experiencia en la administración de tratamientos por perfusión.

4.4 Farmacocinética²

Los parámetros farmacocinéticos están basados en parámetros de la población estimados para los 563 pacientes que recibieron belimumab 10 mg/kg en ensayos clínicos (EC) de fase III^{4,5,6}.

Absorción: Las concentraciones máximas (Cmax) de belimumab en suero se observan generalmente al final de la perfusión, o poco después de la misma. La Cmax en suero es de 313 µg/ml (173-573 µg/ml) en base a la simulación del perfil de concentración en el tiempo utilizando los valores típicos de los parámetros del modelo farmacocinético de la población.

Distribución: Se distribuye a los tejidos con un volumen global de distribución de 5,29 litros (L).

Biotransformación: La vía de metabolización esperada es la degradación a péptidos de pequeño tamaño y a aminoácidos individuales mediante enzimas proteolíticas que se distribuyen ampliamente. No se han realizado estudios clásicos de biotransformación.

Eliminación: Las concentraciones de belimumab en suero disminuyen de manera biexponencial, con una vida media de distribución de 1,75 días y semivida de eliminación de 19,4 días. El aclaramiento sistémico fue de 215 mL/día (69-622 mL/día).

4.5 Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune, de etiología desconocida en la que hay daño celular y tisular por autoanticuerpos y que cursa con un amplio espectro de manifestaciones clínicas

- En el 90% de las ocasiones afecta a mujeres en edad fértil, aunque también se puede presentar en la infancia, en décadas tardías y en hombres.
- La enfermedad es multisistémica, aunque al principio pueda afectarse sólo un órgano.
- 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 varía en función del área geográfica y de la etnia analizada (más elevadas en Europa y Australia que en Estados Unidos).

- Afecta con más frecuencia y gravedad a ciertas etnias, como los nativos indígenas americanos, orientales y afroamericanos.

- En España se estima una prevalencia para el LES de 34-91 por 100.000 personas, y la incidencia de 2/100.000/habitantes-año.

Dadas sus características de brotes y remisiones, es una enfermedad que presenta actividad variable en todo su curso, es por ello que se define como Actividad Lúpica al grado o intensidad de afección de la enfermedad en un momento dado.

Ello precisa pues, de datos de clínica y laboratorio, y por ende, el tratamiento será proporcional a dicho grado.

En la actualidad carece de un tratamiento etiológico o curativo definitivo, por lo que hay una gran variabilidad terapéutica. Suelen tratarse más las distintas manifestaciones clínicas de forma específica que no la propia enfermedad de forma general.

En las tablas siguientes se indican las alternativas utilizadas a belimumab en función de las manifestaciones clínicas de la enfermedad según el grupo de estudio de enfermedades autoinmunes sistémicas (GEAS)⁷. En ellas se refleja que los fármacos utilizados en las manifestaciones cutáneas y articulares son hidroxicloroquina, cloroquina solas o combinadas con micofenolato de mofetilo, inhibidores de la calcineurina y talidomida. En las manifestaciones cutáneas y articulares pueden utilizarse AINES y MTX. En el caso de las manifestaciones orgánicas graves suelen utilizarse ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo, inhibidores de la calcineurina y rituximab.

Los glucocorticoides habitualmente son la terapia base del tratamiento de LES, teniendo en cuenta la necesidad de la reducción de dosis en caso de manifestaciones agudas. Belimumab no está indicado en nefropatía lúpica y lupus del SNC ya que no se han realizado estudios².

Características comparadas con otros medicamentos similares						
Nombre	Belimumab ^{4,5}	Prednisona ⁸	Celecoxib ⁹	Cloroquina ¹⁰	Hidroxicloroquina ¹⁰	Talidomida ¹¹
Presentación	Polvo perfusión iv 200, 400 mg	Comprimidos vo 5, 10, 30 mg	Capsulas vo 200 mg	Comprimidos vo 250 mg	Comprimidos vo 200 mg	Comprimidos vo 50 mg
Posología	700 mg/día 1,14,28 700 mg/día c4 sem x11m	30 mg/d x2 sem 20 mg/d x1 sem 10 mg/d x1 sem 5 mg/d x17 m	200 mg/día x9m	500mg/día x2 sem 250 mg/día x6-12m	400 mg/día x6-12m	100mg/día x6-12m
Características diferenciales	-Ac monoclonal BLyS - Manifestaciones agudas menores cutáneas y articulares (astenia, artritis, pleuritis, eritema)	-Glucocorticoide -Unión a receptores de glucocorticoides -Tratamiento estándar. En situaciones agudas usar adyuvante: antipalúdico, inmunosupresor	-AINES -Inhibidor COX2 -Manifestaciones menores cutáneas (serositis) y articulares	-Antimaláricos -Inhibición de quimiotáxis eosinófilos y migración de neutrófilos -Intolerancia a hidroxicloroquina, manifestaciones cutáneas refractarias	-Antimaláricos -Inhibición de quimiotáxis eosinófilos y migración de neutrófilos -Manifestaciones menores cutáneas y articulares (astenia, artritis, pleuritis, eritema)	-Inmunomodulador -Inhibición de quimiotáxis eosinófilos y migración neutrófilos -Manifestaciones cutáneas refractaria tras inmunosupresor

⁴⁻⁶ belimumab no está indicado en el tratamiento de la nefritis lúpica y lupus del SNC.

Características comparadas con otros medicamentos similares						
Nombre	Micofenolato Mofetilo ¹²	Ciclosporina ¹³	Azatioprina ¹³	Metotrexato ¹⁴	Ciclofosfamida ¹⁵	Rituximab ¹⁶
Presentación	Comprimidos 500 mg	Solución oral 100 mg/ml	Comprimidos 50 mg	Comprimidos 2.5 mg	Sol perfusión iv 200 mg, 1g	Sol perfusión iv 500 mg
Posología	2-3g/día x6-12 m	35 mg/d x2 sem 70 mg/d x2sem 105 mg/d x2sem 140 mg/d >6sem	50 mg/d x2sem 100 mg/d x2 sem 150 mg/d >6sem	7,5 mg/sem 12-18 m	1275 mg/m x6m 1275 mg c1m x12-24m	1000 mg d1,14 c6m x12m
Características diferenciales	-Inmunosupresor -Inhibidor selectivo, no competitivo e irreversible de la	-Inmunosupresor -Inhibidor de la calcineurina -Manifestaciones	-Inmunosupresor -Antimetabolito de purinas (6 MP)	-Inmunosupresor -Antimetabolito del ácido fólico -Manifestaciones	-Citostático -Agente electofílico actúa en la fase S ciclo celular	-Citostático -Unión al Ag del LB CD20 -Manifestaciones

	IMDH -Adyuvante de antimalárico en manifestaciones cutáneas y articulares. -Manifestaciones graves (nefropatía lúpica) y/o refractarias	graves y/o refractarias.	-Manifestaciones graves o refractarias	graves cutáneas y articulares	-Manifestaciones orgánicas (nefropatía lúpica) y SNC	graves (nefropatía lúpica) y/o refractarias
Solo corticoides, hidroxicloroquina, cloroquina y azatioprina tienen la indicación de lupus eritematoso sistémico en ficha técnica.						
¹⁶ Aunque todavía hay controversias sobre el tratamiento con rituximab en el LES, Lan L et al tras un metanálisis han encontrado efectos favorables en el lupus refractario. La eficacia a largo plazo y la seguridad de rituximab requieren estudio adicional.						

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Los objetivos de los EC de belimumab van dirigidos a demostrar la eficacia, seguridad, y el impacto sobre la calidad de vida de belimumab en combinación con la terapia estándar en pacientes con LES. Los EC de eficacia incluyen NCT 000657 (Fase 1)¹⁷, LBSL02 (Fase 2)¹⁸, BLISS-52 (Fase 3)⁴ y BLISS-76 (Fase 3)⁵. Los datos de eficacia del estudio del LBSL02 se consideran de apoyo y para la generación de hipótesis, mientras que los EC de Fase 3 se consideran fundamentales para confirmar la hipótesis. Un análisis *post hoc* se realizó a partir de los resultados de los ensayos de Fase 3 para analizar los factores predictores de la respuesta al tratamiento con belimumab⁶.

A continuación se detallan las variables de eficacia empleadas en los Ensayos clínicos:

- SELENA SLEDAI es un índice acumulativo ponderado de la actividad de la enfermedad de lupus. La puntuación total oscila entre 0 y 105, correspondiendo la puntuación más alta a una mayor actividad de la enfermedad.

- BILAG (Grupo de Evaluación del lupus de las Islas Británicas): es una medida clínica de la actividad del lupus. Consiste en un cuestionario de 86 preguntas relacionadas con la función orgánica en la que se responde si/no ante una determinada presentación o no de una manifestación o resultado de laboratorio o bien se identifica la gravedad de la manifestación en una escala del 1 al 4. El resultado para cada órgano estará comprendido en una escala de la A a la E, la A se corresponde con enfermedad muy activa que requiere altas dosis de corticoides y/o agentes citotóxicos, la B corresponde con síntomas en un órgano tales que necesita tratarse con dosis bajas de corticoides, antimaláricos o antiinflamatorios, etc. La E como órgano no afectado, en total son 8 órganos: general, mucocutáneo, musculoesquelético, neurológico, cardiorrespiratorio, vasculitis, renal y hematológico.

- Evaluación Global del Médico (PGA): Escala Analógica visual de 10 cm que va desde el 0 (sin síntomas) hasta el 3 (síntomas grave), pasando por el 1 (leve) y el 2 (moderado).

- Índice de respuesta de LES, índice no utilizado en la práctica clínica ni utilizado en ensayos clínicos realizados anteriormente en esta patología, se empieza a utilizar en los EC de belimumab, se define por:

- (1) una reducción del valor inicial de al menos 4 puntos en la escala SELENA SLEDAI actividad de la enfermedad (que indica una reducción clínicamente importante en la actividad de la enfermedad LES);
- (2) sin empeoramiento de la enfermedad, medida por la PGA (Evaluación Global del Médico) (empeoramiento define como un aumento de 0,30 puntos o más del valor inicial);
- (3) ninguna nueva BILAG puntuación en BILAG A de órganos principales o no más de 2 puntuaciones en el BILAG B en comparación con la medición anterior.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Fase I: NCT00657007¹⁷

El objetivo fue la búsqueda de las dosis empleadas en pacientes con enfermedad estable de LES y proporcionar información sobre sus propiedades farmacocinéticas.

Fase II: LBSL02¹⁸

El objetivo fue evaluar la seguridad, tolerabilidad, actividad biológica y eficacia de 3 dosis de belimumab (1, 4, ó 10 mg/Kg) en combinación con la terapia estándar de corticoides (SCO) en pacientes con LES. Se incluyeron 449 pacientes con LES activo (SELENA-SLEDAI ≥ 4 puntos). Las variables principales de eficacia fueron el cambio en la puntuación en el índice de actividad SELENA-SLEDAI (semana 24) y el tiempo hasta aparición del primer brote.

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento y el placebo en las variables principales:

- Las reducciones SELENA-SLEDAI fueron de **19,5%** belimumab vs. **17,2%** placebo (semana 24).
- La mediana de tiempo hasta el primer brote fue de **67** días (belimumab) vs. **83** días (placebo). Sin embargo, entre las semanas 24 a 52, la mediana de tiempo registrada hasta aparición de un brote fue significativamente mayor con belimumab vs. placebo (154 vs. 108 días $p=0,0361$).

Las variables de eficacia secundarias fueron los cambios en la puntuación BILAG, PGA respecto al basal y encuesta de salud SF-36 (semana 52) y PCS (Combinación de SF-36 y PGS). Se mostró una mejora del 31% en grupo de belimumab frente al 14% en la PGA a las 52 semanas ($p>.0019$). En la variable combinada PGA y SF-36 (PCS) hubo tendencia a mejores resultados con belimumab en la semana 24 que alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en la semana 52 (2.6 puntos frente a 1.4 puntos). No se mostró diferencias en el BILAG.

En el subgrupo de **pacientes serológicamente activos** ($n=321(71.5\%)$) (ANA título $>1:80$ y/o anti-dsADN >30 UI/ ml) en la semana 52 belimumab produjo significativamente mejor respuesta en **SELENA-SLEDAI** que placebo (**-28,8 vs. -14,2%**, $p=0,0435$), **PGA** (**-32,7 vs -10,7%** $p=0,0011$) y **SF-36** (**3,0 vs 1,2** $p=0,0410$). El efecto de belimumab en la reducción de la actividad o brotes del LES no fue significativa. El tratamiento con belimumab redujo un 29,4% el título anti-dsDNA ($p=0,0017$).

	Placebo (n=113)	Belimumab 1 mg/kg (n=114)	Belimumab 4 mg/kg (n=111)	Belimumab 10 mg/kg (n=111)
Percent change in SELENA-SLEDAI at week 24				
Mean difference from placebo		-6.10	5.94	-6.48
95% CI for mean difference		-19.4, 7.2	-8.7, 20.6	-19.6, 6.6
p-value		0.3677	0.4244	0.3296
Median time to first SLE flare over 52 weeks (days)				
Median time to first flare	83.0	68.0	61.0	70.0
p-value		0.6423	0.8536	0.9705
Total number of flares	329	320	307	329
Mean number of flares/subject	2.9	2.8	2.8	3.0

Los resultados proporcionaron información valiosa sobre la selección de pacientes (SELENA-SLEDAI ≥ 6 , ANA positivos) y dosis (1 mg/Kg, 10 mg/Kg) con la que se diseñaron los dos grandes estudios de Fase III (BLISS-52⁴ y BLISS-76⁵).

Así mismo, de la revisión de resultados decidieron que el uso de SELENA-SLEDAI y BILAG presentaba limitaciones y se desarrolló un estudio de extensión para describir un nuevo índice de respuesta (SRI). Se utilizaron SELENA-SLEDAI, BILAG, PGA, SF-36 y análisis de biomarcadores para crear el nuevo SRI¹⁹. En pacientes serológicamente activos las SRI fueron estadísticamente significativas ($p=0,006$): 46% belimumab vs 29% placebo²⁰.

Fase III:

Tabla 1. 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):721-731⁴. BLISS-52 (C1057)

-Nº de pacientes: 867 pacientes.

-Diseño: Multicéntrico, fase III, randomizado, aleatorización, doble ciego.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Grupo activo: belimumab 1 mg/Kg (N= 288) ó 10 mg/Kg (N=288) en perfusión iv; Grupo control: Placebo (N=287). Relación 1:1:1. Esquema terapéutico: Fase inducción: día 0, 14, 28; Fase de mantenimiento: cada 4 semanas.

-Criterios de inclusión: Pacientes ≥18 años, diagnosticados con LES (criterios ACR), enfermedad activa (Índice SELENA-SLEDAI ≥6), ANA positivos (Título ≥1:80), Ac anti-dsDNA positivos (≥30 UI/ml), en tratamiento con prednisona (**0-40 mg/día**) o AINEs, antimaláricos, o inmunosupresores al menos 30 días antes de la primera dosis del estudio.

-Criterios de exclusión: Pacientes con nefritis lúpica activa grave o lupus del SNC activo grave, embarazo, tratamientos previos con terapias dirigidas al linfocito B (rituximab), ciclosporina iv durante 6 meses, Ig ó prednisona iv (>100 mg/día) durante 3 meses antes del estudio.

-Pérdidas: belimumab 1 mg/kg: 48 (16.7%); belimumab 10 mg/kg: 49 (16.9%); Placebo: 61 (21.3%); Sin tratamiento: 2 (0.2%).

-Tipo de análisis: Intención de tratar (ITT).

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Placebo N (287)	Belimumab 1 mg/Kg N (288)	RAR % (IC95%)	NNT (IC 95%)	Belimumab 10 mg/Kg N (290)	RAR% (IC95)	NNT (IC 95%)
Variable principal							
Tasa de respuesta SRI (semana 52)*	125 (44%)	148 (51%)	7.8 (-0.3:16)	- (N.S)	167 (58%)	14 (6:22.1)	8 (5:17)
Reducción ≥4 puntos SELENA-SLEDAI (semana 24)	132 (46%)	153 (53%)	7.1 (-1:15)	- (N.S)	169 (58%)	12.3 (4.2:20.4)	9 (5:24)
Reducción de dosis de prednisona ≥25% a ≤7.5 mg/día (semana 40-52)	23/192 (12%)	42/204 (21%)	8.6 (1.4:15.8)	12 (7:72)	38/204 (19%)	6.6 (-0.4:13.7) [#]	- (N.S)
No empeoramiento BILAG**	210 (73%)	226 (78%)	5.3 [#] (-1.7:12.3)	- (N.S)	236 (81%)	8.2 (1.4:15)	13 (7:72)
No empeoramiento PGA	199 (69%)	227 (79%)	9.5 (2.4:16.6)	11 (7:42)	231 (80%)	10.3 (3.3:17.4)	10 (6:31)
Variables secundarias							
Mejora en PGA semana 52 (disminución ≥0.3)	141 (49%)	169 (59%)	9.6 (1.4:17.7)	11 (6:72)	187 (64%)	15.4 (7.4:23.3)	7 (5:14)
Incremento de dosis de prednisona >7.5 mg/día desde ≤7.5 mg/día (sem 52)	34/95 (36%)	25/84 (30%)	-6.6 (-19.8;7.7)	- (N.S)	17/86 (20%)	-16 (-28.8;- 3.2)	7 (4:32)
Tasa de brotes graves SFI	66 (23%)	51 (18%)	-5.3 (-11.9:1.3)	- (N.S)	40 (14%)	-9.2 (-15.5:-2.9)	(N.S)
Normalización de niveles C3 bajos (<90 mg/día l) semana 52	14/99 (14%)	27/119 (23%)	8.5 (-1.6:18.7)	- (N.S)	40/117 (34%)	20 (9:31)	5 (4:12)
Normalización de niveles C4 bajos (<16 mg/día l) semana 52	23/119 (19%)	51/141 (36%)	16.8 (6.2:27.5)	6 (4-17)	63/147 (43%)	23.5 (12.8:34.2)	5 (3:8)
Anti-dsDNA de positivo a negativo semana 52 ^{&}	9/159 (6%)	24/179 (13%)	7.7 (1.6:13.9)	13 (8:63)	31/182 (17%)	11.4 (4.8:17.9)	9 (6:21)
Variables secundarias	Placebo N (287)	Belimumab 1 mg/Kg N (284)	Diferencia		Belimumab 10 mg/Kg N (305)	Diferencia	
Calidad de vida relacionada con la salud SF-36 (semana 24) LS±SD	3.26 (0.54%)	3.39 (0.53%)	0.13	-	3.34 (0.55%)	0.08	-
Calidad de vida relacionada con la salud SF-36 (semana 52) LS±SD	2.84 (0.60%)	4.17 (0.58%)	1.33	-	4.19 (0.60%)	1.35	-

SRI (Índice de respuesta LES); SELENA-SLEDAI (Evaluación nacional de seguridad de estrógenos en LES); SLEDAI (Índice de actividad de la enfermedad); BILAG (Grupo de evaluación de lupus de las islas británicas); PGA (evaluación global del médico); SFI (índice de brotes de LES).

*Pacientes con una reducción ≥4 puntos en el índice SELENA-SLEDAI, no empeoramiento de BILAG (no brotes nuevos 1A/2B) y no empeoramiento del PGA (Incremento >0.3 puntos).

**No brotes nuevos 1A/2B.

[&]Anti-dsDNA positivo (30-3600 UI/ml).

[#] p>0,05 según los autores del estudio BLISS-52. p

N.S: No significativo

Datos calculados con la calculadora Caspe. Se muestran en negrita los datos con resultados estadísticamente significativos.

Las SRI fueron mayores en los grupos de belimumab 1 mg/Kg y 10 mg/Kg (51 y 58%) que en el grupo placebo (44%), solo fue significativa la diferencia en las SRI para belimumab 10 mg/Kg (RAR 14, IC95% 6:21). La diferencia en la reducción de ≥ 4 puntos en SELENA-SLEDAI vs placebo en la semana 24 fue significativamente mayor para belimumab 10 mg/Kg (RAR 12.3%, IC 95% 4.2:20.4).

Los pacientes tratados con belimumab 10 mg/kg presentaron diferencias estadísticamente significativas en el BILAG (no significativas con belimumab 1mg/kg) respecto a placebo con RAR de 8.2% (IC 95% 1.4:15).

El porcentaje de pacientes que no presentaron empeoramiento en la escala PGA fueron superiores en ambos brazos de belimumab respecto al grupo de placebo, incluso los porcentajes de pacientes que mejoraron en la escala (disminución ≥ 0.3) en la semana 52 fueron también favorables estadísticamente para ambos brazos de tratamiento respecto a placebo, con RAR de 9.6 y 15.4 en belimumab de 1 y 10mg/kg, respectivamente.

El porcentaje de pacientes que redujeron la dosis de prednisona $\geq 25\%$ a ≤ 7.5 mg/día (semana 40-52) solo alcanzó diferencias significativas frente a placebo en el grupo tratado con belimumab 1 mg/Kg (RAR 8.6%, IC 95% 1.4:15.8), a pesar de que en ambos grupos de tratamiento se redujo más que placebo (RAR de 6.6, IC 95% -0.4:13.7) en belimumab 10mg/kg. En cambio sí fueron estadísticamente significativos las diferencias registradas en los porcentajes de pacientes que necesitaron incrementar la dosis de prednisona a >7.5 mg/día desde ≤ 7.5 mg/día, siendo los porcentajes del 36% para placebo y de 30 y 20% para belimumab de 1 y 10mg/kg respectivamente.

La tasa de brotes graves según el SFI se redujo tanto para belimumab de 1 mg/Kg como para belimumab de 10 mg/Kg, sin embargo las diferencias en esta reducción vs. placebo no fueron significativas.

Ambos grupos de belimumab mejoraron significativamente frente a placebo la normalización de los niveles del complemento C4 y la negatividad de los anti-dsDNA. Respecto a C3, los pacientes que normalización los valores respecto a placebo de forma significativa fueron belimumab de 10mg pero no belimumab de 1mg/Kg.

Los pacientes tratados con belimumab mejoran la calidad de vida relacionada con la salud vs placebo según el SF-36.

Se llevo a cabo otro EC Fase III con los mismos criterios de inclusión/exclusión con intención de observar resultados a más largo plazo, a 76 semanas. Es el BLISS 76.

Tabla 2. 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(12): 3918-3930⁵.

BLISS-76⁵ (C1056)

-**Nº de pacientes:** 826 pacientes.

-**Diseño:** Multicéntrico, fase III, randomizado, aleatorización, doble ciego.

-**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** Grupo activo: belimumab 1 mg/Kg (N=271) ó 10 mg/Kg (N= 273) en perfusión iv; Grupo control: Placebo (N= 275). Relación 1:1:1. Esquema terapéutico: Fase inducción: día 0, 14, 28; Fase de mantenimiento: cada 4 semanas.

-**Criterios de inclusión:** Pacientes ≥ 18 años, diagnosticados con LES (criterios ACR), enfermedad activa (Índice SELENA-SLEDAI ≥ 6), ANA positivos (Título $\geq 1:80$), Ac anti-dsDNA (≥ 30 UI/ml), en tratamiento con prednisona sola (**7.5-40 mg/día**) o combinada con AINEs, antimaláricos y/o inmunosupresores al menos 30 días antes de la primera dosis del estudio.

-**Criterios de exclusión:** Pacientes con nefritis lúpica activa grave o lupus del SNC activo grave, embarazo, tratamientos previos con terapias dirigidas al linfocito B durante 1 año, ciclosporina iv durante 6 meses, TNF, anakinra, Ig, prednisona iv (>100 mg/día) o plasmaféresis durante 3 meses e inmunización con vacuna viva 1 mes antes del estudio.

-**Pérdidas:** belimumab 1 mg/kg: 72 (26.6%); belimumab 10 mg/kg: 82 (30%); Placebo: 89 (32.4%); Sin tratamiento: 7 (0.8%).

-**Tipo de análisis:** Intención de tratar (ITT).

Resultados							
<i>Variable evaluada en el estudio</i>	<i>Placebo N (275)</i>	<i>Belimumab 1 mg/Kg N (271)</i>	<i>RAR % (IC95%)</i>	<i>NNT (IC 95%)</i>	<i>Belimumab 10 mg/Kg N (273)</i>	<i>RAR% (IC95) ó diferencias</i>	<i>NNT (IC 95%)</i>
Variable principal							
Tasa de respuesta SRI (semana 52)	92 (33.5%)	110 (40.6%)	7.1 (-0.9:15.2)	- (N.S)	118 (43.2%)	9.8† (1.7:17.9)	11 6:59
Reducción ≥4 puntos SELENA-SLEDAI (semana 52)*	97 (33.5%)	116 (42.8%)	7.5 (-0.6:15.7)	- (N.S)	127 (46.5%)	11.2† (3.1:19.4)	9 6:33
No empeoramiento BILAG (semana 52)**	180 (65.5%)	203 (74.9%)	9.5† (1.8:17.1)	11 6:56	189 (69.2%)	3.8 (-4.1:11.6)	- (N.S)
No empeoramiento PGA (semana 52)	173 (62.9%)	197 (72.7%)	9.8† (2:17.6)	11 6:61	190 (69.6%)	6.7 -1.2:14.6	- (N.S)
Tasa de respuesta SRI (semana 76)	89 (32.4%)	106 (39.1%)	6.8† (-1.3:14.8)	- (N.S)	105 (38.5%)	6.1 (-1.9:14.1)	- (N.S)
Reducción ≥4 puntos SELENA-SLEDAI (semana 76) *	93 (33.8%)	114 (42.1%)	8.2† (0.1:16.4)	13 7:1001	113 (41.4%)	7.6 (-0.5:15.7)	-
No empeoramiento BILAG (semana 76)**	162 (58.9%)	187 (69%)	10.1† (2.1:18.1)	10 6:48	173 (63.4%)	4.5 (-3.7:12.6)	(N.S)
No empeoramiento PGA (semana 76)	160 (58.2%)	178 (65.7%)	7.5 (-0.6:15.6)	- (N.S)	172 (63%)	4.8 (-3.4:13)	-
Variables secundarias							
Reducción SELENA-SLEDAI (SRI modificado) semana 52							
≥5 puntos [§]	56/275	84/271	10.6†	10	89/273	12.2†	9
≥8 puntos ^{§§}	28/210	39/211	5.2	N.S	45/210	8.1†	13
≥10 puntos ^{§§}	12/140	20/144	5.3	N.S	21/136	6.9†	N.S
Reducción SELENA-SLEDAI (SRI modificado) semana 76							
≥5 puntos [§]	60/275	77/271	8	13	84/273	9†	12
≥8 puntos ^{§§}	27/210	42/211	7	N.S	46/210	9†	12
≥10 puntos ^{§§}	7/140	21/144	9.6†	11	19/136	9†	12
Reducción de dosis de prednisona ≥25% a ≤7,5 mg/día (semana 40-52)	16/126 (12.7)	25/130 (19.2%)	6.5	- N.S	21/120 17.5%	4.8 (-4.1:13.7)	- N.S
Reducción de dosis de prednisona ≥25% a ≤7,5 mg/día (semana 64-76)	22/126 (21.8%)	35/130 (12.7%)	9.5 (-0.6:19.6)	- N.S	29/120 24.2%	6.7 (-3.4:16.8)	- N.S
Tasa de brotes SFI (24-76 sem)	52/239 (17.5%)	31/245 (19.2%)	-9.1 (-15.8:-2.4)	11 (7:42)	37/236 15.7%	-6.1 (-13.1:0.9)	- N.S
Tasa de brotes SFI (>76 sem)	73 (26.5%)	50 (18.5%)	-8.1 (-151:-1.1)	13 (7:91)	56 20.5%	-6 (-13.1:-1.1)	- N.S
Normalización de niveles C3 bajos (<90 mg/día l)							
semana 52	16/77	24/74	11.7	N.S	37/85	22.8†	5
semana 76	13/70	19/70	8.6	N.S	40/78	32.7†	4
Normalización de niveles C4 bajos (<16 mg/día l)							
semana 52	17/99	35/105	16.2†	7	52/112	29.3†	4
semana 76	17/93	36/98	18.5†	6	52/102	32.7†	4
Anti-ds DNA de positivo a negativo[¶]							
semana 52	10	23	8.7†	12	19	6.2	N.S
semana 76	11	31	15†	7	23	9.4†	11

SRI (Índice de respuesta LES); SELENA-SLEDAI (Evaluación nacional de seguridad de estrógenos en LES); SLEDAI (Índice de actividad de la enfermedad); BILAG (Grupo de evaluación de lupus de las islas británicas); PAG (evaluación global del médico); SFI (índice de brotes de LES).

*Pacientes con una reducción ≥4 puntos en el índice SELENA-SLEDAI, no empeoramiento de BILAG (no brotes nuevos 1A/2B) y no empeoramiento del PGA (Incremento >0.3 puntos).

**No brotes nuevos 1A/2B.

§SRI modificado basado en la reducción de 5-6 puntos en SELENA-SLEDAI, incluidos todos los pacientes.

§§SRI modificado basado en la reducción de 7-10 puntos en SELENA-SLEDAI, incluidos solo los pacientes con puntuación basal ≥7-10 puntos.

¶ En pacientes que presentaban al inicio Anti-dsDNA positivo (30-3600 UI/ml).

† Valores de p<0.05 según autores del estudio BLISS-76.

Datos calculados con la calculadora Caspe. Se muestran en negrita los datos con resultados estadísticamente significativos.

Las tasas de respuesta SRI de los grupos tratados con belimumab en ambas dosis son mayores que para placebo en la semana 52 y 76, sin embargo, las diferencias encontradas vs placebo solamente son significativas para belimumab 10 mg/Kg en la semana 52 (RAR 9.8 IC 95% 6:59).

La diferencia en la reducción de ≥ 4 puntos de SELENA-SLEDAI vs. placebo en la semana 52 fue significativamente mayor para belimumab 10 mg/Kg (RAR 11.2%, IC 95% 3.1:19.4) y en la semana 76 para belimumab 1 mg/Kg (RAR 8.2 IC95% 2:17.6). Las diferencias encontradas en el resto de las variables del componente de la SRI solo fueron significativas en el caso de la estabilización del BILAG (RAR 9.5 IC95% 1.8:17.1) y PGA (RAR 9.8 IC95% 2:17.7) en la semana 52 y estabilización de BILAG (RAR 10.1 IC95% 2.1:18.1) en la 76 semana para belimumab 1 mg/Kg.

Se realizó un ajuste del cálculo de la repuesta SRI, modificando el criterio de reducción en ≥ 4 puntos la escala SELENA-SLEDA, a una reducción en al menos 5, 6, 7, 8, 9 y 10 puntos. Con esta modificación de SRI sí se observaron con ambas dosis, tanto a las 52 como a las 76 semanas, mejoras en la respuesta SRI de forma significativa versus placebo.

Las diferencias encontradas en la reducción de la dosis de prednisona $\geq 25\%$ a $\leq 7,5$ mg/día en la semana 40-52 y 64-76 no fueron significativas en los dos grupos de tratamiento vs placebo. Estas diferencias fueron algo mayores para belimumab 1 y 10 mg/Kg en la semana 64-76 que en la semana 40-52 para ambos grupos de tratamiento.

La tasa de brotes de LES fue reducida en los grupos tratados con belimumab más que con placebo, pero solo la rama de tratamiento con dosis de 1 mg/kg de belimumab alcanzó diferencias estadísticamente significativas frente a placebo.

Los valores de C3, C4, anti dsDNA y células B CD20⁺, mejoraron en los grupos tratados con belimumab, con resultados estadísticamente significativos en la semana 52 y 76 para todos los casos del grupo de belimumab 10mg/kg excepto en la semana 52 en el título de Anti-dsDNA positivos que pasaron a negativos. Para belimumab de 1mg/Kg todos los resultados resultaron ser estadísticamente significativos con excepción de los valores de normalización de C3, tanto a la semana 52 como a la 76.

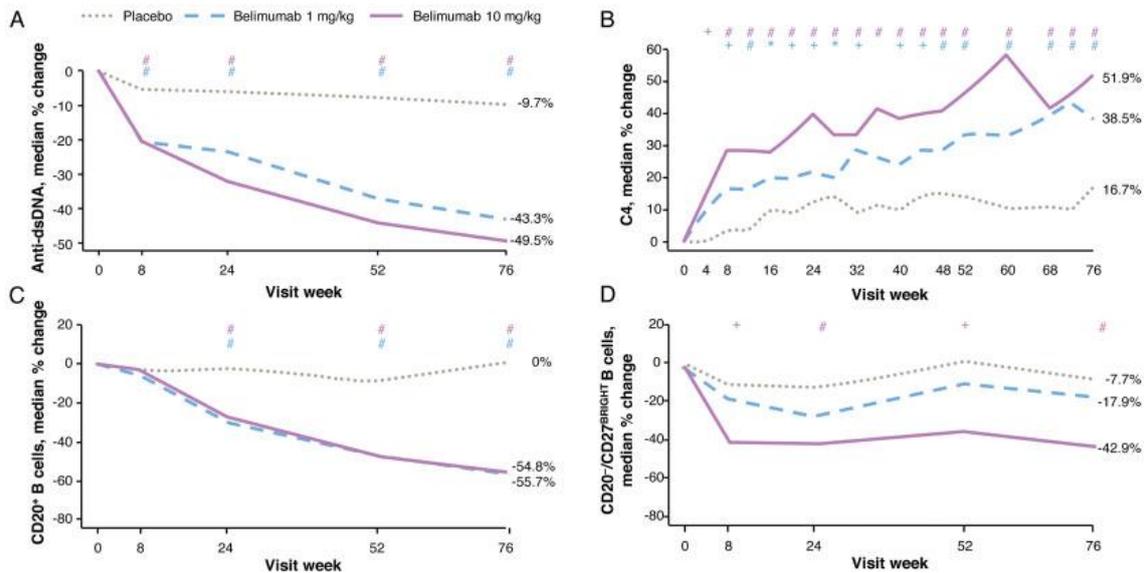


Figura 2: % de cambio de los niveles del complemento y anti-dsDNA⁵.

Análisis post hoc: alta actividad de la enfermedad como predictor de la respuesta⁶.
Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. Ann Rheum Dis 2012 August; 71(8): 1343–1349⁶.

Estudio post-hoc donde se fusionan los resultados de los 2 EC BLISS 52 y 76 (1684 pacientes), realizando estudios uni y multivariante para determinar factores predictores de respuesta.

En el análisis de subgrupos se observó que los pacientes con una mayor actividad de la enfermedad (mayor índice SELENA-SLEDAI, bajos niveles de complemento/anti-dsADN positivo y tratamiento con corticosteroides), presentaban una mayor respuesta a la terapia con belimumab vs a aquellos sin estas características (Figura 3).

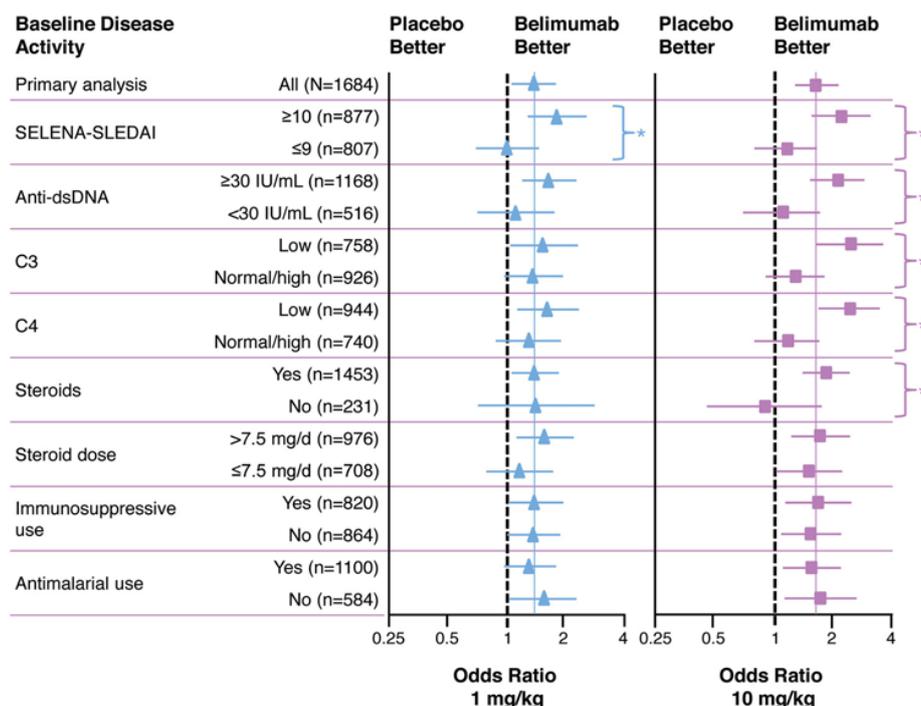


Figura 3: OR según los diferentes subgrupos de pacientes⁶.

El mayor beneficio del tratamiento con belimumab en pacientes con alta actividad de la enfermedad fue más marcado con 10 mg/Kg vs 1 mg/Kg, lo que sugiere que es un efecto dosis-dependiente. En el análisis de subgrupos se observaron significaciones ($p < 0,10$) para SELENA-SLEDAI (puntuación ≥ 10 vs ≤ 9) con belimumab 1 y 10 mg/Kg, anti-dsDNA (≥ 30 vs < 30 UI/ml), C3 (nivel bajo vs normal/alto), C4 (nivel bajo vs normal/alto) o el uso de corticosteroides (sí vs no) con belimumab 10 mg/Kg. No hay interacción significativa para la dosis de corticosteroides ($> 7,5$ mg/día vs $\leq 7,5$ mg/día), el uso de antimaláricos (sí vs no) o el uso inmunosupresores (sí vs no).

Tabla 3. Resultados para selección de pacientes con bajos niveles de complemento/anti-dsADN positivo y SELENA-SLEDAI (puntuación ≥ 10)							
Variable evaluada en el estudio	Placebo N (287)	Belimumab 1 mg/Kg N (284)	RAR %	NNT	Belimumab 10 mg/Kg N (305)	RAR %	NNT
Variable principal							
Tasa de respuesta SRI (semana 52) %	91 (31.7%)	118 (41.5%)	9.8	10	157 (51.5%)	19.8	6 (4:9)
Cambios en SRI excluyendo complemento/ant-dsDNA %	28.9	38.7	9.8	10	46.2	17.3	6
Tasa de respuesta SRI (semana 76) %	27.5	36	8.5#	N.S	39.6	12.1	8
Variables secundarias							
Pacientes con brotes severos (semana 52) %	29.6	20.4	9.2	11	19	10.6	9
Reducción de dosis de prednisona $\geq 25\%$ a 7,5mg/día (semanas 40-52)* %	12.1	22.9	10.7	9	18.5	6.3# (-1:13,6)	N.S

VARIABLES SECUNDARIAS	Placebo N (287)	Belimumab 1 mg/Kg N (284)	OR	P	Belimumab 10 mg/Kg N (305)	OR	P
Cambios en PCS SF-36 respecto al basal (semana 52) LS±SD	3.19±0.6	4.57±0.59	1.38	0.03	4.76±0.59	1.56	0.01
Mejora en el índice de fatiga FACIT respecto al basal (semana 52) LS±SD	1.8±0.7	4.74±0.75	2.94	<0.001	4.07±0.75	2.27	0.004

SRI (Índice de respuesta LES); PCS (Resumen del componente físico); FACIT (Evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas); LD±SD (Mínimos cuadrados ± Desviación estándar).

* Pacientes con dosis de prednisona >7.5 mg/día.

p>0,05

Datos calculados con la calculadora Caspe. Se muestran en negrita los datos con resultados estadísticamente significativos.

Se obtuvieron SRI significativamente mayores para belimumab vs placebo en la semana 52 y 76, excepto con belimumab 1 mg, que en la semana 76 resultó no ser significativa.

Con la exclusión de los componentes serológicos en el SRI se confirmó un beneficio del tratamiento con belimumab vs placebo en la semana 52 en el subgrupo de complemento bajo/anti-dsDNA positivo, con lo cual, los beneficios no se deben exclusivamente a la resolución de la actividad serológica. Este resultado no resultó significativo para belimumab de 1 mg/Kg en la semana 76.

En cuanto a las variables secundarias se produjo una reducción de la dosis de prednisona significativa para belimumab de 1 mg/Kg en la semana 40-52, pero no para la dosis de 10mg/kg. El tratamiento con belimumab a cualquier dosis reduce la aparición de brotes graves en la semana 52 y 76, sin embargo solo son significativos para belimumab 10 mg/Kg. Ambas dosis se asociaron a mejoras significativas en el componente físico SF-36 e índice de fatiga FACIT.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

-Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios.

Las características basales de los pacientes del estudio fueron muy heterogéneas lo que dio lugar a diferencias en los resultados de algunas variables:

- Los pacientes estudiados (BLISS 52 y BLISS 76) tienen afectación principalmente mucocutánea (59%) y musculoesquelética (60%) que no son los órganos de peor pronóstico y el estudio no se diseñó de forma adecuada para demostrar eficacia de belimumab en pacientes con peor pronóstico tales como las afectaciones renales, sistema nervioso central y vasos sanguíneos.
- En cuanto a la gravedad de los pacientes, se observa que no son del todo comparables entre BLISS 52 y 76. Presentaban actividad basal más baja los pacientes del BLISS 76 (puntuación basal media de SELENA SEDA de 9.75 en BLISS 52 vs. 9.67 en BLISS 76), así como menor porcentaje de pacientes en tratamiento con corticoides (76% en BLISS 76 y 96% en BLISS 52).
- La distribución por razas tampoco resultó homogénea entre ambos estudios, la población de raza afroamericana, que presenta peor pronóstico de la enfermedad, fue el 3-4% en BLISS 52 y el 14-15% en BLISS 76.
- BLISS 52 se llevó a cabo fundamentalmente en América Latina y Asia (88% de los pacientes) mientras que BLISS 76 enroló principalmente pacientes de Estados Unidos, Canadá y Oeste de Europa (78% de los pacientes).

	Placebo	Belimumab 1mg/kg	Belimumab 10mg/kg
Pacientes Estados Unidos /Canadá (BLISS 76)	32% (46/145)	38% (59/155)	35% (47/136)
Pacientes América Latina (BLISS 52)	49% (71/145)	59% (85/143)	61% (85/140)

Distribución de pacientes con SRI por zona geográfica

Debido a la falta de criterios estrictos y una buena homogenización de la muestra se realizaron estudios post-hoc, ya que, los EC BLISS mostraban datos que necesitaban ser aclarados y dejar clara la eficacia de belimumab y seleccionar a la población más susceptible.

- Respecto a la duración del efecto en el tiempo, encontramos que la dosis de belimumab 10mg/kg muestra datos estadísticamente superiores que placebo en la semana 52 (BLISS 52 y 76) pero que al alcanzar la semana 76 no se mantienen diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo. Se reanalizaron los datos modificando el SRI para seleccionar aquellos pacientes en los que SLEDAI sufría una reducción ≥ 6 puntos o puntuación de 2 en SLEDAI. Los análisis posteriores mostraron una mejora significativa ($p=0.0225$) en la semana 76 para el tratamiento con belimumab de 10 mg/Kg (RAR 8.18, IC95% 1.15:15.21).
- El análisis por subgrupo con uso de esteroides produjo una significativa interacción en belimumab 10 mg/kg vs placebo.
- El estudio post-hoc de los 321 pacientes seropositivos del ensayo fase II mostró eficacia también en los pacientes de raza negra²¹.

-Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital.

El efecto de belimumab solamente se observó en pacientes con afectación mucocutánea, musculoesquelética, vascular y hematológica. Si la afectación es en órganos/sistemas vitales (cardiovascular/respiratorio, y renal) el efecto es desconocido. La razón de no incluir pacientes con nefritis activa o afectación del SNC en los EC fase III parece justificado, puesto que estos pacientes requieren un inicio rápido de la acción y un tratamiento bien establecido para el control de la actividad de la enfermedad, pero no cambia el hecho de que los datos mostrados sean insuficientes para sacar conclusiones del efecto en órganos diana, por lo que son necesarios estudios posteriores para observar el efecto. Se ha iniciado un estudio en pacientes con nefritis lúpica (NCT01639339) con una duración de 5 años, iniciado en julio de 2012.

El uso de la terapia de base puede ser una limitación de la aplicabilidad a la práctica de hospital debido a la gran variabilidad de terapias que depende tanto del médico como del hospital. Los pacientes que se incluyeron en los ensayos no estaban tratados con la misma terapia de base, solo la mitad se encontraban en tratamiento con inmunosupresores (48,7%), el 65% llevaban antimaláricos.

Al carecer de un comparador en los EC realizados, se hace más difícil el posicionamiento frente a otras alternativas terapéuticas. Se podría haber realizado un diseño en el que se comparara con rituximab, que aunque en los ensayos clínicos EXPLORER²² y LUNA²³ no ha demostrado superioridad estadística, un posterior metanálisis realizado por Lan et al.¹⁶ sí muestra resultados favorables de rituximab estadísticamente significativos, por otro lado, es el fármaco que se ha estado utilizando en la práctica clínica hasta en un 10-15% de los pacientes³⁰, así en la guía de LES de la Sociedad Española de Medicina interna de 2011⁷ aparece la utilización de rituximab off label, en caso de “anemia hemolítica si no hay respuesta”, “trombocitopenia con plaquetas $< 10.000/mm^3$ o sintomáticas”, “Nefropatía lúpica proliferativa focal (tipo III) y difusa (tipo IV), cuando la terapia estándar haya fracasado”. En las recomendaciones de la sociedad en 2012 también lo incluye en la afectación del SNC y renal²⁹.

Review: BILAG change after rituximab
Comparison: 01 BILAG before and after rituximab
Outcome: 01 BILAG index before and after therapy

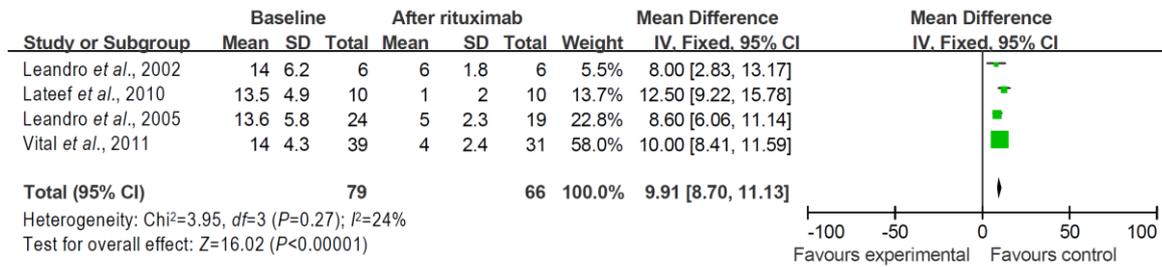


Fig. 2 Comparison of BILAG index at baseline and after rituximab therapy

Review: SLEDAI
Comparison: 01 SLEDAI before and after rituximab
Outcome: 01 SLEDAI before and after rituximab

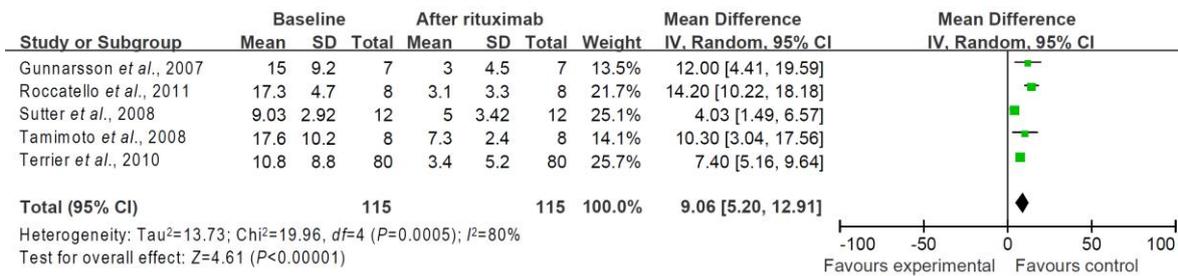


Fig. 3 Comparison of SLEDAI index at baseline and after rituximab therapy

Las diferencias en las SRI varían según la raza, sin embargo, según los expertos esto no tiene un impacto significativo en las decisiones del tratamiento en la práctica clínica, ya que algunos tratamientos para el LES también producen diferencias según la raza².

El cuestionario de aplicabilidad se encuentra en el Anexo al final del documento.

-Relevancia clínica de los resultados.

Para la evaluación de la eficacia se utilizó el SRI del LES que se compone de tres herramientas establecidas. Debido a la complejidad de SLE se acordó que una herramienta única puede no ser suficiente para evaluar adecuadamente la actividad de la enfermedad de los pacientes individuales. Aunque no se utilizó una variable final de eficacia si se realizaron análisis posteriores de los mismos para aclarar determinados puntos debido a la complejidad de la variable principal.

Los EC de fase 3 lograron una SRI significativamente más alta para belimumab 10 mg/kg, en general, los resultados en BLISS-76 son menos convincentes y los resultados de BLISS-52 muestran una diferencia más robusta entre el tratamiento activo y el grupo placebo. En el estudio BLISS-76, belimumab 10 mg/kg dio una SRI 9,41% más en la semana 52 en comparación con SCO. En el estudio BLISS-52 fue del 14%.

El mayor beneficio en BLISS-52 fue impulsado principalmente por el efecto de una alta sensibilidad del índice de actividad SELENA-SLEDAI, con un cuestionable efecto dosis-respuesta y, más importante, sin una traducción clara en la clínica en las variables de estabilización de la enfermedad (PGA, BILAG), que fueron resueltas con análisis posteriores. Los análisis de subgrupos mostraron una SRI más elevada en sujetos con SELENA SLEDAI ≥ 10 puntos, uso de corticoides, bajo C3, C4 y anti-dsDNA >30IU/ml. La diferencia entre belimumab 10mg/kg y placebo (20%) es casi el doble de la diferencia observada para la población total del estudio (11,8%) y un efecto significativo sobre la SRI (12%) se mantuvo en la semana 76¹.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Revisiones sistemáticas y metanálisis.

Thanou-Stavraki and Sácala²⁴, publican la combinación de los datos de los dos estudios BLISS, pero en este informe no se exponen debido a que el Laboratorio no presentó a las agencias evaluadoras la combinación de los datos por la heterogeneidad de la población incluida en los estudios y que se ha comentado en el apartado 5.2.

Table 3 Combined efficacy results of BLISS-52 and BLISS-76

Endpoints	SOC + placebo (N = 562)	SOC + belimumab 1 mg/kg (N = 559)	P	SOC + belimumab 10 mg/kg (N = 563)	P
SRI at week 52, n (%)	218 (38.8)	258 (46.2)	<0.01	285 (50.6)	<0.0001
• SS ≥ 4-point reduction (%)	230 (40.9)	269 (48.1)	<0.01	297 (52.8)	<0.05
• ≤0.3-point PGA worsening (%)	372 (66.2)	424 (75.8)	<0.001	420 (74.6)	<0.01
• No new IA/2B BILAG (%)	389 (69.2)	429 (76.7)	<0.01	425 (75.5)	<0.05
Mean % PGA improvement at week 24	24.3	28.8	ns	32.3	<0.01
Mean % PGA improvement at week 52	27.1	36.7	<0.01	37.8	<0.001
SFI flare, % (HR)/median time to first flare, days	81.5/84	74.6 (0.82)/110	<0.01	74.6 (0.84)/110	<0.05
Severe SFI flare, % (HR)	23.7	17.0 (0.71)	<0.05	15.6 (0.64)	<0.01
New IA/2B BILAG, % (HR)	32.0	27.2 (0.83)	ns	24.9 (0.75)	<0.05
New IA BILAG, % (HR)	23.1	19.0 (0.81)	ns	16.2 (0.67)	<0.01
Prednisone dose reduction from >7.5 mg/day at baseline, by 25% or to ≤7.5 mg/day, during weeks 40–52, n (%)	39 (12.3)	67 (20.1)	<0.01	58 (17.9)	<0.05
Prednisone dose increase from ≤7.5 to >7.5 mg/day at week 52, n (%)	82 (33.6)	58 (25.8)	ns	62 (25.9)	ns
SF-36 PCS change from baseline at week 52, mean (SD)	+2.9 (0.3)	+4.3 (0.4)	<0.01	+3.8 (0.3)	<0.05
FACIT-fatigue score change from baseline at week 52, mean (SD)	+2.5 (0.4)	+4.8 (0.4)	<0.001	+4.7 (0.4)	<0.001

Abbreviations: BLISS, belimumab international SLE study; SRI, systemic response index; SS, SELENA-SLEDAI; PGA, physician's global assessment; HR, hazard ratio; SD, standard deviation; SFI, SS flare index; SF-36, short form 36; PCS, physical component score; SOC, standard of care.

Con esta combinación de datos se consiguen tener diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en las variables de mejora en número de brotes graves y en porcentaje de pacientes con reducción de dosis de prednisona.

En pacientes tratados con belimumab se han experimentado significativas reducciones sostenidas de IgG y la mejora en los niveles de C3/C4, resultando en mayores tasas de conversión positivo a negativo para IgG anti-dsDNA, anti-Sm, anticardiolipina, y anticuerpos anti-ribosomales P y la normalización de hipergammaglobulinemia y bajos niveles C3/C4. Experimentaron además una reducción significativa en el número de células B naive y activadas, así como células plasmáticas, mientras que las células B de memoria y células T no disminuyeron. El análisis *post hoc* mostró una mayor reducción en la actividad del LES y el riesgo de brotes graves en pacientes tratados con belimumab 10 mg/Kg ($P \leq 0,01$) que eran anti-dsDNA positivo y tenían bajos niveles C3/C4 al inicio del estudio. La normalización de la C3 o nivel de anti-dsDNA por 8 semanas, independientemente de la terapia, era predictivo de un riesgo reducido de brote grave en 52 semanas²⁵.

En una revisión, según los estudios BLISS, indican que belimumab parece ser eficaz y generalmente bien tolerado en el tratamiento del LES que no sea nefritis lúpica o lupus neuropsiquiátrico. Estudios clínicos adicionales y económicos son necesarios para determinar el lugar más apropiado para belimumab en el tratamiento de LES²⁶.

Tras los resultados negativos del EC Fase II y los EC Fase III que cumplieron con sus puntos iniciales y finales, algunos pacientes con LES siguen siendo refractarios a largo plazo al SCO y/o tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, algunos expertos todavía creen que el efecto de belimumab puede no ser clínicamente relevante debido al uso de un nuevo índice de respuesta del LES, así como las discrepancias entre ambos estudios y la no inclusión de las manifestaciones graves como la nefritis o lupus del SNC²⁷. Aún así posicionan el tratamiento en diferentes situaciones:

- 1) Pacientes con manifestaciones graves (nefritis o SNC): belimumab no debe ser utilizado porque no hay datos disponibles en cuanto a estos pacientes y debido al lento inicio de belimumab podría no ser compatible con el rápido control necesario para un ataque grave.
- 2) Pacientes con brotes leves (seropositivos en los EE.UU. o seropositivos, anti-dsDNA positivos y niveles bajos de complemento en Europa): belimumab podría iniciarse en pacientes refractarios al SCO. Sin embargo, debido al efecto leve, especialmente en el uso de esteroides y alguno inevitables efectos secundarios, los pacientes de raza negra no deberían no recibir belimumab hasta que los datos adicionales estén disponibles y sólo los pacientes de otras razas con enfermedad refractaria real (biológicamente activo, alta dosis de esteroides y buena adhesión al SCO, incluyendo antimaláricos) podría ser propuesto para esta nueva bioterapia. En los casos de intolerancia/contraindicación a los antimaláricos, belimumab podría también ser una alternativa útil²⁷.

Bazalel et al. publicaron una revisión donde presentaban otras alternativas para los pacientes que no puedan ser tratados con belimumab: rituximab (nefritis lúpica grave), infliximab (manifestaciones articulares), anakinra (manifestaciones musculoesqueléticas) y memantina (en pacientes con deterioro cognitivo)²⁸.

-Guía NICE pendiente de publicar desde Mayo 2012.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

-Guías de Práctica Clínica

La Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Medicina Interna establece las Recomendaciones sobre el uso de belimumab en LES: hace referencia a la indicaciones en cuanto a la selección de pacientes, de manera que, por norma general, se pueden emplear en pacientes:

- >18 años.
- Perfil inmunológico de ANA $\geq 1:80$ y/o anti-DNA ≥ 30 IU/mL (en 2 ocasiones previas, al menos un marcador positivo al tratamiento y especial atención si además hipocomplementación).
- Enfermedad activa (Puntuación ≥ 6 SELENA-SLEDAI),
- No respuesta a tratamiento estándar, necesidad diaria de corticoides 7.5-15 mg/día, antipalúdico e inmunosupresor oral o intolerancia a tratamiento estándar.

Y en las siguientes situaciones específicas: afección mucocutánea grave refractaria, artritis grave refractaria, serositis grave refractaria, trombopenia < 30.000 refractaria o recidivante, vasculitis cutánea refractaria, nefritis clase III, IV ó V no grave con recidiva en fase de mantenimiento y afección multisistémica refractaria²⁹.

-Evaluaciones previas por organismos independientes

EMA: la incertidumbre sobre la solidez de los resultados para el criterio de valoración principal fue resuelto por análisis adicionales y un efecto que fue demostrado en pacientes con la enfermedad actividad alta que era considerada clínicamente relevante¹.

- NHS (NICE)³⁰: La evaluación del NICE está en fase preliminar (borrador), no es definitiva, y está en fase de contestación pública, en la que pueden responder asociaciones de pacientes, asociaciones profesionales de médicos y compañías farmacéuticas. En la actualidad el informe borrador publicado del NICE no recomienda su uso: “*En adición a la terapia estándar mejora modestamente el control de la enfermedad. La compañía no justifica el coste en relación con el beneficio clínico.*”

CDER Canadá³¹: Aunque belimumab tiene la aprobación de comercialización, el informe de evaluación publicado en abril de 2012 no recomienda su inclusión: Las razones para la NO recomendación:

1. En dos ensayos controlados aleatorios revisados por CDEC (c1056 y C1057), la proporción de respondedores fue significativamente mayor en los grupos con belimumab que para el placebo a las 52 semanas, pero no a las 76 semanas. El Comité examinó el beneficio clínico de belimumab siendo incierto, basado en la variabilidad de los resultados entre los ensayos, y la falta de diferencias entre los tratamientos en resultados importantes para los pacientes (calidad de vida y reducción de la dosis de prednisona).

2. Dado el incierto beneficio clínico de belimumab, el Comité no pudo evaluar adecuadamente la relación coste-eficacia de belimumab, pero consideró que el costo incremental ajustado por calidad de vida al año (AVAC) podría ser mayor que el reportado 112.883 dólares por el fabricante.

El Comité examinó los datos revisados de los dos ensayos de fase 3 (BLISS-52 y BLISS-76) y los consideró inadecuados. El Comité también señaló la ausencia de beneficio en el subgrupo de América del Norte en el estudio BLISS-76.

Hospital Universitario Virgen del Rocío: no incluye belimumab en su GFT por escasa evidencia de la existencia de una mejor relación eficacia/efectividad. Los motivos considerados se exponen a continuación: belimumab ha demostrado diferencias claras frente a placebo en variables bioquímicas asociadas al lupus. Para las variables basadas en el índice de la enfermedad, cuando éstas no están estandarizadas (BLISS-52) se encuentran más diferencias frente a placebo que cuando sí lo están (BLISS-76). Para la principal variable estandarizada de actividad (SRI), belimumab encuentra diferencias frente a placebo sólo a las 52 semanas, pero no posteriormente. Así mismo no se encuentran diferencias para el % de pacientes y el número de brotes que se producen en el periodo del estudio. Tampoco hay diferencias en calidad de vida³².

-Opiniones de expertos asesores de la EMA

Se observa un efecto más pronunciado en el subgrupo de pacientes con enfermedad de alta actividad (puntuación de SELENA-SLEDAI >10, antidsDNA positivo, bajo C3/C4) y la medida de los mismos puede ser suficiente para determinar la actividad de la enfermedad, ya que, los cuestionarios de BILAG y PGA no son muy utilizados en la práctica clínica. Destacaron igualmente la importancia de la mejora de las puntuaciones de los índices de calidad de vida (SF-36 y FACIT). Apoyaron que la variabilidad de la respuesta en función de la raza puede producirse con otros tratamientos para el LES y que la variabilidad del uso de corticosteroides no es una limitación en su aplicabilidad. Así mismo recomiendan suspender el tratamiento con belimumab en pacientes que no muestran una mejora en el control de la enfermedad a los 6 meses¹.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son las reacciones debidas a la infusión y la producción de autoanticuerpos antibelimumab. Los más graves fueron infecciones que en su mayoría causaron ingreso hospitalario.

En la tabla 4 se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del belimumab en 1.455 pacientes para la indicación LES al menos expuestos durante 52-76 semana en estudios controlados. Entre ellos se presentan diferencias significativas, en los casos siguientes: dolor de cabeza y nauseas en belimumab 1 y 10 mg/Kg, insomnio (belimumab 1mg/Kg), nasofaringitis (belimumab 10 mg/Kg).

Tabla 4. 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):721-731⁴. BLISS-52

Resultados de seguridad							
Variable evaluada en el estudio	Placebo N (287)	Belimumab 1 mg/Kg N (288)	RAR % (IC95%)	NNH ó NND	Belimumab 10 mg/Kg N (290)	RAR% (IC95)	NNH ó NND
Eventos adversos (EA) (≥1)	263	264	0	∞	266	-1.7 (-8.3:4.9)	N.S
EA serios (≥1)	36	47	3.8 (-2:9.5)	N.S	41	4 (-2.2:10.2)	N.S
EA graves (≥1)	34	36	0.7 (-4.7:6)	N.S	33	-0.5 (-6.2:5.1)	N.S
Discontinuación debido a EA	19	16	-1.1 (-5:2.8)	N.S	15	-1.6 (-5.8:2.6)	N.S
Muertes	2	2	0	∞	4	0.7 (-1.1:2.5)	N.S
Neoplasias malignas	0	0	0	∞	0	0	∞
Infecciones							
Todas	183	197	3.2 (-4.4:11)	N.S	194	3.4 (-4.4:11.1)	N.S
Infección seria (≥1)	17	22	1.7 (-2.4:6)	N.S	13	-1.6 (-5.5:2.4)	N.S
Infección severa (≥1)*	9	10	0.3 (-2.6:3)	N.S	7	-0.8 (-3.7:2.1)	N.S
Ingreso debido a infecciones	17	21	1.4 (-2.7:5.4)	N.S	11	-2.3 (-6.1:1.5)	N.S
Infecciones oportunistas	0	0	0	∞	1	0.4 (-0.4:1.1)	N.S
Tratamiento emergente de EA en ≥10% en cualquier grupo de tratamiento							
Dolor de cabeza	76	58	-6.3 (-13.2:0.6)	N.S	66	-4.1 (-12:3.5)	N.S
Infecciones de TRS	47	41	-2.1 (-8:3.7)	N.S	36	-4.3 (-10.5:1.9)	N.S
Artralgia	34	21	-4.6 (-9.4:0.2)	N.S	33	-0.5 (-0.2:5.1)	N.S
Infección del tracto urinario	25	30	1.7 (-3.1:6.5)	N.S	26	0.3 (-4.8:5.3)	N.S
Influenza	25	22	-1.1 (-5.6:3.4)	N.S	33	-1.2 (-6.1:3.6)	N.S
Diarrea	20	28	2.8 (-1.8:7.3)	N.S	30	3.7 (-1.3:8.6)	N.S
Nasofaringitis	23	30	2.4 (-2.3:7.1)	N.S	20	-1.2 (-5.9:3.4)	N.S
Hipertensión	30	25	-1.8 (-6.6:3)	N.S	17	-5 (-9.9:0.2)	N.S
Nauseas	31	16	-5.2 (-9.7:-0.8)	20	23	-3.1 (-8.3:2)	N.S
Reacciones de infusión							
Todas (incluye hipersensibilidad)	49	47	-0.8 (-6.9:5.3)	N.S	48	-0.6 (-7.2:6)	N.S
Requieren intervención médica**	24	21	-1.1 (-5.5:3.3)	N.S	25	0.3 (-4.7:5.2)	N.S
Severas	1	3	0.7 (-0.7:2)	N.S	4	1.1 (-0.5:2.8)	N.S
Anormalidades de laboratorio grado 3/4 en >2% de pacientes con belimumab de 10 mg/Kg:							
Glóbulos blancos	10	3	-2.4 (-4.9:0)	N.S	12	0.7 (-2.7:4.1)	N.S
Neutrófilos	11	11	0	∞	11	0	∞
Linfocitos	73	80	2.3 (-4.9:9.6)	N.S	75	0.4 (-7.2:8.1)	N.S
Hemoglobina	14	12	-0.7 (-4.1:2.7)	N.S	5	-3.4 (-6.6:-0.3)	N.S
Tiempo de protrombina	12	17	1.7 (-1.9:5.3)	N.S	16	1.5 (-2.4:5.3)	N.S
Proteinuria	51	47	-1.5 (-7.6:4.7)	N.S	40	-4.4 (-10.8:2.1)	N.S
Hipogammaglobulinemia	0	0	0	∞	1	0.4 (-0.4:1.1)	N.S
EA (Eventos adversos); TRS (Tracto respiratorio superior). *Grado 3 ó 4. ** Interrumpido, suspendido o administración de fármacos. § Normal: 9-11.5 s; grado 3: >1.5-3.0 x límite superior normal (ULN), grado 4: 3 x LSN. 58 y 83% de los pacientes que recibieron placebo, belimumab y Placebo respectivamente, con tiempo de protrombina grado 3/4 estaban recibiendo warfarina.							

Durante las 52 semanas de tratamiento, **la incidencia de EA severos o graves** (como anomalías en los datos de laboratorio, e interrupciones debido a los EA fueron similares en los tres grupos. 9 pacientes murieron durante el estudio. 3 muertes en los grupos belimumab debida a infecciones y 1 en el grupo placebo debido a paro cardiaco precedido de sepsis. No se registraron neoplasias malignas.

Más del 90% de **las infecciones graves**, en todos los grupos de tratamiento, desembocaron en ingreso hospitalario. No existen diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento. En belimumab 1 mg/Kg fueron más frecuentes.

Las **reacciones debidas a la perfusión y reacciones de hipersensibilidad** fueron similares entre los grupos. Las reacciones de hipersensibilidad fueron numéricamente mayores en el grupo de belimumab vs placebo. 3 reacciones anafilácticas se produjeron en el grupo de belimumab después de la administración de la primera dosis (2 belimumab 1 mg/kg, 1 belimumab 10 mg/kg). 2 casos cursaron con angioedema y se resolvieron con la administración de prednisona, antihistamínico y/o epinefrina.

Los **EA que requirieron tratamiento de emergencia en ≥10% de los casos** fueron dolor de cabeza, infecciones del TRS, artralgia en placebo y dolor de cabeza, infecciones del TRS, artralgia y tratamiento del Influenza en belimumab. No existen diferencias significativas para los tres grupos de tratamiento.

Las **anormalidades de laboratorio** principales se produjeron en los linfocitos (mayores en ambos grupos de belimumab) y proteinuria (mayoritaria en el grupo placebo), sin embargo, sin diferencias estadísticamente significativas.

Las **reducciones del valor inicial en las concentraciones de IgG, IgM e IgA** fueron significativamente ($p < 0,0001$) mayor en belimumab 1 mg/Kg y 10 mg/Kg que en el grupo placebo.

Tabla 5. A Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Study of belimumab, a Monoclonal Antibody That Inhibits B Lymphocyte Stimulator, in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. Vol. 63, No. 12, December 2011, pp 3918–3930^o. BLISS 76

Variable evaluada en el estudio	Placebo N (275)	Belimumab 1 mg/Kg N (271)	RAR % (IC95%)	NNH ó NND	Belimumab 10 mg/Kg N (273)	RAR% (IC95)	NNH ó NND
Tratamiento emergente de EA							
≥1	253	253	1.4 (-3:5.7)	N.S	253	0.7 (-3.8:5.1)	N.S
≥1 serio	54	63	3.6 (-3.3:10.5)	N.S	61	2.7 (-4.1:9.5)	N.S
≥1 severo	52	51	0.1 (-6.7:6.5)	N.S	54	0.9 (-5.7:7.5)	N.S
Discontinuación debido a EA	23	18	-1.7 (-6.1:2.7)	-59	23	0	∞
Muertes	0	2	0.7 (-0.3:1.8)	N.S	1	-0.4 (-1.6:0.9)	N.S
Neoplasias malignas							
Todas	1	4	1.1 (-0.5:2.7)	N.S	2	0.4 (-0.9:1.6)	N.S
Órganos sólidos*	1	3	0.7 (-0.7:2.2)	N.S	1	0	∞
No melanoma piel**	0	1	0.4 (-0.4:1.1)	N.S	1	0.4 (-0.4:1.1)	N.S
Infecciones							
Todas	190	202	5.4 (-2.1:13)	N.S	202	4.9 (-2.6:12.4)	N.S
≥1 infección AE serio	16	19	1.2 (-2.9:5.3)	N.S	20	1.5 (-2.6:1.7)	N.S
≥1 infección AE severo [§]	11	8	-1 (-4.1:2)	N.S	7	-1.4 (-4.4:1.5)	N.S
Infecciones oportunistas	0	0	0	∞	1	0.4 (-0.4:1.1)	N.S
Tratamiento emergente de EA en ≥10% en cualquier grupo de tratamiento							
Infecciones de TRS	58	53	-1.5 (-8.3:5.2)	N.S	4	-1.3 (-8.1:5.4)	N.S
Dolor de cabeza	38	56	6.8 (0.5:13.2)	15	44	5.9 (0.3:11.6)	17
Infección del tracto urinario	43	50	2.8 (-3.5:9.1)	N.S	44	0.5 (-5.6: 6.6)	N.S
Artralgia	43	43	0	∞	41	-0.6 (-6.7:5.4)	N.S
Nauseas	27	43	6 (0.5:11.6)	17	46	7 (1.7:12.7)	53
Diarrea	28	35	2.7 (-2.6:8.1)	37	33	1.9 (-3.4:7.2)	N.S
Nasofaringitis	24	29	2 (-3.6:9)	N.S	43	7 (1.6:12.5)	14
Sinusitis	28	21	-2.4 (-7.2:2.2)	N.S	31	1.2 (-4:6.4)	N.S
Dolor de espalda	21	26	2 (-2.7:6.7)	N.S	27	2.3 (-2.5:7)	N.S
Fatiga	25	27	0.9 (-4.1:5.8)	N.S	21	-1.4 (-6:3.2)	N.S
Pirexia	21	23	0.9 (-3.7:5.4)	N.S	29	3 (-1.8:7.8)	N.S
Bronquitis	21	19	-0.6 (-5:3.7)	N.S	32	4.1 (-0.9:9)	N.S
Insomnio	13	27	5.2 (0.9:9.6)	20	17	1.5 (-2.3:5.3)	N.S
Reacciones de infusión ^{§§}							
Todas (incluida hipersensibilidad)	27	42	5.7 (0.1:11.2)	N.S	37	3.7 (-1.6:9.1)	N.S
Requieren intervención médica [§]	9	16	2.6 (-0.9:6.1)	N.S	17	3 (-0.6:6.5)	N.S
Severas	1	1	0	∞	3	0.7 (-0.7:2.2)	N.S
Anormalidades de laboratorio grado 3/4 en >2% de pacientes con belimumab 10mg/Kg							
Glóbulos blancos <2x10 ⁹ /L	12	11	0.3 (-3.7:3.1)	N.S	11	-0.3 (3.7:3)	N.S
Neutrófilos <1x10 ⁹ /L	20	18	-0.6 (-4.9:3.6)	N.S	16	-1.4 (-5.6:2.7)	N.S
Linfocitos <5x10 ⁸ /L	80	78	-0.3 (-7.9:7.3)	N.S	76	-1.3 (-8.8:6.3)	N.S
Hemoglobina ≤80 mg/L	15	7	-2.9 (-6.2:0.4)	N.S	5	-3.6 (-6.7:-0.5)	N.S
Tiempo de protrombina ^{&&}	31	36	2 (-3.5:7.5)	N.S	30	-0.3 (-5.6:5)	N.S
Proteinuria (>2 g/24 h)	21	19	-0.6 (-5:3.7)	N.S	28	2.6 (-2.2:7.4)	N.S
Hipogammaglobulinemia (<4 g/L)	1	1	0	∞	1	0	∞

EA (Eventos adversos); TRS (Tracto respiratorio superior). *En el grupo placebo aparecieron: 1 carcinoma de cuello uterino estadio 0; en belimumab 1 mg/kg: 1 cáncer de mama y cáncer de ovario; en belimumab 10 mg/Kg: 1 carcinoma de células basales. **Carcinoma de células basales. §Grado 3 ó 4. §§ Las reacciones de infusión se produjeron en el día de la infusión y se resolvieron dentro de los 7 días, y todas las reacciones de hipersensibilidad que ocurrieron en el día de infusión. & Interrumpido, suspendido o seguimiento de fármacos. && Normal: 9-11.5 s; grado 3: >1.5-3.0 x límite superior normal (ULN), grado 4: 3 x LSN. 181, 81% y 87% de los pacientes que recibieron placebo, belimumab 1 mg/Kg y 10 mg/Kg, respectivamente, con tiempo de protrombina grado 3/4 estaban recibiendo warfarina o otros antagonistas de la vitamina K.

3 **muer**tes ocurrieron entre los pacientes que recibieron belimumab durante el estudio (2 con belimumab 10mg/kg y 1 en dosis de 1mg/g). Uno de ellos fue por causas desconocidas, otro por un cáncer do ovario y uno del grupo de belimumab 10mg/kg, por fallo cardiaco tras brote severo multiorgánico. Ninguna se considero relacionada con el tratamiento.

Las **tasas de EA severos o graves** fueron similares en los tres grupos de tratamiento. Se produjeron 3 muertes en le grupo de belimumab. Las apariciones de neoplasias fueron mayores en los grupos de belimumab.

Las **tasas de infecciones serias o severas** fueron similares en todos los grupos de tratamiento. Ningún paciente murió de infección. 1 infección oportunista-diseminada por citomegalovirus ocurrió en un paciente a las 3 semanas después de la tercera dosis de belimumab 10 mg/Kg que se resolvió con medicación antiviral. Este paciente había estado con dosis altas de corticoides y también había estado tratado con azatioprina.

Las **reacciones debidas a la perfusión (incluyendo hipersensibilidad)** fueron más frecuentes con belimumab que con placebo (14-16% vs 10%), sin aparente relación con las dosis. Existieron diferencias estadísticamente significativas para belimumab de 1 mg/Kg en las reacciones de hipersensibilidad. Las tasas de reacciones severas a la perfusión fueron 0,7; 0,7 y 1,5% con placebo, belimumab 1mg/Kg y 10 mg/Kg, respectivamente, y no se informó de anafilaxias. Hubo una disminución en la incidencia de reacciones a la infusión después de la segunda o tercera dosis del estudio. Las reacciones de hipersensibilidad en el día de la infusión ocurrieron en 4 pacientes que recibieron belimumab 1 mg/Kg (2 fueron reacciones alérgicas atribuidas a medicamentos de la medicación del estudio y 2 fueron casos de angioedema (una de las cuales se consideró relacionado con belimumab). Todas las reacciones de infusión e hipersensibilidad se resolvieron con antihistamínicos y/o prednisona tratamiento en el día de la infusión.

Los **eventos adversos que requirieron tratamiento emergente en ≥10% de los casos** y que se presentaron significativamente en mayor proporción en el grupo de belimumab vs placebo fueron: dolor de cabeza, nauseas, insomnio (belimumab 1mg/Kg) y nasofaringitis (belimumab 10 mg/Kg).

En los pacientes que recibieron placebo, belimumab 1mg/Kg y 10 mg/Kg, los **porcentajes de pacientes que cambiaron valores altos o normales al inicio de estudio a valores bajos** en la semana 52 fueron: 3; 6 y 9.7% para IgG; 0.7; 1.9 y 4.5% para IgA, y el 7.4; 20.8 y 20,9% para IgM, respectivamente.

Tabla 6. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. Ann Rheum Dis. 2012 August; 71(8): 1343–1349⁶.

-Nº de pacientes: 1.684 pacientes.

-Diseño: Estudio post-hoc donde se fusionan los resultados de los 2 EC BLISS 52 Y 76 (1684 pacientes), realizando estudios uni y multivariante para determinar factores predictores de respuesta.

Resultados de seguridad para selección de pacientes con bajos niveles de complemento/anti-dsADN positivo y SELENA-SLEDAI (puntuación ≥10

Variable evaluada en el estudio	Placebo N (287)	Belimumab 1 mg/Kg N (284)	RAR %	NNH ó NND	Belimumab 10 mg/Kg N (305)	RAR %	NNH ó NND
≥1 EA (%)	92	92	0	∞	93	1	N.S
≥1 EA serio (%)	15	21	6	N.S	20	5	N.S
≥1 Infección seria (%)	7	8	-1	N.S	5	-2	N.S
≥1 EA severo (%)*	14	16	2	N.S	17	3	N.S
≥1 EA serio y/o severo (%)	20	25	5	N.S	26	6	N.S
≥1 Discontinuación por EA (%)	9	7	-2	N.S	8	-1	N.S
Muertes (n)**	1	2	1	N.S	3	2	N.S

EA (Eventos adversos).

*Severo se refiere a los grados 3 (severo: que causa incapacidad para realizar las actividades habituales) y 4 (que amenaza la vida: incapacidad o pone en peligro la vida, requiere intervención médica significativa).

**Las principales causas de muerte fueron: desconocida con placebo; desconocida y sepsis con belimumab 1 mg/Kg, y paro cardíaco, insuficiencia respiratoria y diarrea infectiva aguda con belimumab 10 mg/Kg.

En el subgrupo con bajos niveles de complemento y anti-dsDNA positivos, el grupo de belimumab y placebo presentaron resultados similares de tasas de acontecimientos adversos a los observados en el global de los pacientes.

Los EA que llevaron a la interrupción de la dosis o suspensión de medicación de estudio fueron similares en todos los grupos de tratamiento. Las tasas de efectos secundarios graves fueron algo superior con belimumab 20 y 21% frente a 15% de placebo.

Las infecciones fueron similares entre los grupos de tratamiento. Los tipos de AE en los bajos de complemento/anti-dsDNA positivo subgrupo fueron similares a los de la población mezclada global para los tres grupos de tratamiento.

7 neoplasias malignas fueron comunicadas (4 en belimumab 1mg/kg, 2 en dosis de 10mg/kg y 1 en placebo)

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

Tabla 7. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012 Oct;64(10):3364-73³³

-**Nº de pacientes:** 364 pacientes que terminaron las 52 semanas del estudio Fase II LBSL02¹⁸, 1165 pacientes/año, pacientes acumulados expuestos a belimumab.

-**Diseño:** 52 semana de EC doble ciego randomizado con placebo + 24 semanas de extensión + EC abierto largo plazo

-**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Primeras 52 semanas:** Grupo placebo: 113 pacientes, belimumab 1mg/kg: 114 pacientes, belimumab 4mg/kg: 111 pacientes, belimumab 10mg/kg: 111 pacientes. **Periodo Extensión (semanas 53-76):** pacientes grupo placebo pasan a belimumab 10mg/kg. **Periodo seguimiento a largo plazo hasta 4 años (semanas 77 en adelante):** Todos los pacientes con belimumab 10mg/kg. , los del grupo placebo empezaron al terminar las 52 semanas y otros no empezaron hasta 1,5 años (52 semanas con belimumab 1mg/g, mas 24 semanas de periodo de extensión)

- **Criterios de inclusión:** Pacientes ≥ 18 años, diagnosticados con LES (criterios ACR), enfermedad activa (Índice SELENA-SLEDAI ≥ 4), historial de presentar ANA positivos o Ac anti-dsDNA, anti-Sim, anti RNP, anti RO, anti-La o anticardiolipina. En tratamiento con régimen estable de prednisona (5-40 mg/día) o, antimaláricos o inmunosupresores al menos 60 días antes de la primera dosis del estudio.

- **Criterios de exclusión:** nefritis lúpica activa grave o lupus del SNC activo grave, embarazo, tratamientos previos con terapias biológicas, ciclosporina, ciclofosfamida, Ig, prednisona iv (>100 mg/día) durante 6 meses antes del estudio.

belimumab 1 mg/Kg: 72 (32.4%); belimumab 10 mg/Kg: 82 (30%); Placebo: 89 (%); Sin tratamiento: 7 (0.8%).

- **Método análisis:** los resultados de todas las dosis de belimumab se compraron con el periodo de 52 semanas de pacientes con placebo. Los datos se presentan por intervalos de 1 año, ya que no todos los pacientes iniciaron con belimumab al principio del estudio.

- **Pérdidas:** De los 364 pacientes que terminaron las 52 semanas del estudio Fase II LBSL02¹⁸, 345 entraron a fase de extensión de 24 semanas (16% pérdidas) y 296 continuaron tratamiento a largo plazo (14% pérdidas). Posteriores pérdidas entre el 2º y 4º año estuvieron en el rango de 2 a 4%.

Resultados

	52-week double-blind placebo-controlled period (year 1)		Long-term continuation period (years 1–4), all belimumab-treated patients			
	Placebo (n = 113)	Belimumab (n = 336)	Year 1 (n = 424)	Year 2 (n = 339)	Year 3 (n = 274)	Year 4 (n = 248)
Total no. of patient-years	109.9	320.1	374.0	299.1	258.1	234.2
AEs/100 patient-years						
AEs	110 (100.1)	326 (101.8)	413 (110.4)	322 (107.7)	260 (100.8)	237 (101.2)
Serious AEs	22 (20.0)	55 (17.2)	70 (18.7)	52 (17.4)	49 (19.0)	31 (13.2)
Severe AEs	21 (19.1)	63 (19.7)	81 (21.7)	43 (14.4)	38 (14.7)	23 (9.8)
Serious and/or severe AEs	31 (28.2)	86 (26.9)	112 (29.9)	70 (23.4)	55 (21.3)	40 (17.1)
Discontinuations due to AEs	8 (7.3)	21 (6.6)	24 (6.4)	8 (2.7)	5 (1.9)	8 (3.4)
Incidence rates of AEs by system organ class (≥50/100 patient-years in double-blind study)†						
Infections/infestations	82 (74.6)	254 (79.4)	313 (83.7)	237 (79.3)	192 (74.4)	181 (77.3)
Musculoskeletal/connective tissue disorders	79 (71.9)	222 (69.4)	273 (73.0)	209 (69.9)	150 (58.1)	133 (56.8)
Skin/subcutaneous tissue disorders	57 (51.9)	193 (60.3)	219 (58.5)	133 (44.5)	83 (32.2)	69 (29.5)
Gastrointestinal disorders	63 (57.3)	187 (58.4)	223 (59.6)	149 (49.8)	102 (39.5)	74 (31.6)
Nervous system disorders	53 (48.2)	168 (52.5)	187 (50.0)	124 (41.5)	84 (32.6)	72 (30.7)
General disorders/administration site conditions	63 (57.3)	165 (51.6)	191 (51.1)	128 (42.8)	74 (28.7)	58 (24.8)
Top 6 most frequently observed AEs not of special interest, by MedDRA preferred term‡						
Arthralgia	40 (36.4)	111 (34.7)	128 (34.2)	97 (32.4)	63 (24.4)	53 (22.6)
Headache	26 (23.7)	94 (29.4)	103 (27.5)	52 (17.4)	32 (12.4)	28 (12.0)
Fatigue	34 (30.9)	87 (27.2)	94 (25.1)	56 (18.7)	22 (8.5)	17 (7.3)
Nausea	27 (24.6)	86 (26.9)	95 (25.4)	46 (15.4)	29 (11.2)	22 (9.4)
Diarrhea	19 (17.3)	61 (19.1)	67 (17.9)	32 (10.7)	29 (11.2)	11 (4.7)
Arthritis	19 (17.3)	57 (17.8)	65 (17.4)	34 (11.4)	11 (4.3)	14 (6.0)
Infusion reactions, including hypersensitivity§						
Overall	23 (20.9)	79 (24.7)	87 (23.3)	32 (10.7)	14 (5.4)	14 (6.0)
Serious and/or severe	1 (0.9)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0
Resulted in discontinuation	1 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0
Infections						
Serious and/or severe	5 (4.5)	23 (7.2)	31 (8.3)	18 (6.0)	10 (3.9)	11 (4.7)
Resulted in discontinuation	1 (0.9)	3 (0.9)	3 (0.8)	0	0	1 (0.4)
Most frequent infection AEs, by MedDRA preferred term (≥10/100 patient-years in double-blind study)						
Upper respiratory tract infection	33 (30.0)	101 (31.6)	118 (31.6)	78 (26.1)	65 (25.2)	67 (28.6)
Urinary tract infection	18 (16.4)	55 (17.2)	62 (16.6)	44 (14.7)	37 (14.3)	26 (11.1)
Sinusitis	21 (19.1)	43 (13.4)	52 (13.9)	48 (16.1)	56 (21.7)	28 (12.0)
Bronchitis	8 (7.3)	32 (10.0)	37 (9.9)	29 (9.7)	35 (13.6)	25 (10.7)
Infection AEs by baseline immunosuppressant use						
No immunosuppressants, no.	58	167	211	164	135	119
Patient-years, no.	56.1	154.8	183.1	146.3	125.8	112.0
Overall infections	40 (71.3)	130 (84.0)	159 (86.8)	113 (77.2)	95 (75.5)	80 (71.4)
Serious and/or severe	2 (3.6)	11 (7.1)	13 (7.1)	8 (5.5)	3 (2.4)	3 (2.7)
Immunosuppressants including MMF, no.	55	169	213	175	139	129
Patient-years, no.	53.9	165.3	190.9	152.8	132.3	122.2
Overall infections	42 (78.0)	124 (75.0)	154 (80.7)	124 (81.2)	97 (73.3)	101 (82.7)
Serious and/or severe	3 (5.6)	12 (7.3)	18 (9.4)	10 (6.5)	7 (5.3)	8 (6.5)
Non-MMF immunosuppressants, no.	37	117	147	129	100	92
Patient-years, no.	37.7	118.4	137.5	110.2	94.5	86.6
Overall infections	26 (68.9)	85 (71.8)	104 (75.6)	91 (82.6)	69 (73.0)	69 (79.7)
Serious and/or severe	1 (2.7)	5 (4.2)	11 (8.0)	7 (6.4)	2 (2.1)	7 (8.1)
MMF, no.	18	52	66	46	39	37
Patient-years, no.	16.2	47.0	53.4	42.6	37.8	35.6
Overall infections	16 (99.1)	39 (83.0)	50 (93.7)	33 (77.5)	28 (74.2)	32 (90.0)
Serious and/or severe	2 (12.4)	7 (14.9)	7 (13.1)	3 (7.0)	5 (13.2)	1 (2.8)
Infection AEs by baseline corticosteroid use						
No corticosteroids, no.	31	112	141	117	99	92
Patient-years, no.	29.1	107.5	126.9	105.8	94.0	89.0
Overall infections	21 (72.2)	87 (80.9)	106 (83.5)	82 (77.5)	70 (74.4)	70 (78.7)
Serious and/or severe	–	3 (2.8)	4 (3.2)	3 (2.8)	2 (2.1)	4 (4.5)
Corticosteroids, no.	82	224	283	222	175	156
Patient-years, no.	80.8	212.5	247.1	193.3	164.0	145.3
Overall infections	61 (75.5)	167 (78.6)	207 (83.8)	155 (80.2)	122 (74.4)	111 (76.4)
Serious and/or severe	5 (6.2)	20 (9.4)	27 (10.9)	15 (7.8)	8 (4.9)	(4.8)

* Except where indicated otherwise, values are the number of adverse events (AEs) (rate/100 patient-years). MMF = mycophenolate mofetil.

† By descending frequency of system organ class during the double-blind study period in the belimumab treatment group.

‡ By descending frequency of Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) preferred term during the double-blind study period in the belimumab treatment group.

§ Infusion reactions included >160 MedDRA preferred terms (e.g., erythema, flushing, rash, urticaria) occurring on the day of an infusion and having a duration of ≤7 days. Hypersensitivity reactions were those that started on the day of an infusion (regardless of duration) and were defined according to the following MedDRA preferred terms: anaphylactic reaction, anaphylactic shock, anaphylactoid reaction, anaphylactoid shock, angioedema, drug hypersensitivity, hypersensitivity, and tachyphylaxis.

El acontecimiento adverso más frecuente observado en el periodo de 4 años fueron las infecciones, con predominio de infecciones del tracto respiratorio, artralgia, dolor de cabeza, fatiga y náuseas.

El acontecimiento adverso serio más frecuente (5 casos en un año) fueron celulitis y ataques isquémicos transitorios ambos con incidencias de 1.3/100 pacientes en el año 1 con posterior reducción en el tiempo.

Respecto a la presencia de neoplasias malignas (excluidos melanomas), la frecuencia de aparición fueron las esperadas para una población formada en mayor medida por mujeres y con los rangos de edad registrados (0.34/100pacientes (95% CI 0.09-0.88)).

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

-Otras fuentes

Ficha técnica del medicamento²

Reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad: La incidencia de reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad que se produjeron durante o el mismo día de una perfusión fue 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.

Estas reacciones fueron observadas generalmente el día de la perfusión, pero las reacciones de hipersensibilidad aguda pueden producirse el día después de la administración. Los pacientes con antecedentes de alergias a múltiples medicamentos o con reacciones de hipersensibilidad significativa pueden tener un mayor riesgo.

Infecciones: La incidencia global de las infecciones fue 70 y 67% en el grupo que recibió belimumab y placebo, respectivamente. 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 y 1% de los pacientes que recibieron belimumab y placebo. Se notificaron infecciones oportunistas en 23 tres pacientes tratados con belimumab. En un caso, la relación causal es improbable. No se notificaron infecciones oportunistas en el grupo placebo.

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

Trastornos psiquiátricos: Se produjo insomnio en el 7 y 5% del grupo que recibió belimumab y placebo. Se notificaron casos de depresión en 5% y 4% de los grupos que recibieron belimumab y placebo, respectivamente.

Trastornos gastrointestinales: Los pacientes obesos (IMC >30 kg/m²) tratados con belimumab presentaron tasas más altas de náusea, vómitos y diarrea vs a placebo, y en comparación con los pacientes con peso normal (IMC ≥18,5 a ≤30 kg/m²). Ninguno de estos acontecimientos gastrointestinales en los pacientes obesos fue grave.

EMA¹:

Parece posible que el efecto de belimumab sobre la **respuesta inmune humoral** conduzca a un aumento en la incidencia de infecciones bacterianas.

Tumoraciones: existe un riesgo potencial de desarrollar tumores que no se puede descartar y se debe seguir cuidadosamente. Es necesario recoger los datos de seguridad a partir de los 5 años de comercialización.

Trastornos psiquiátricos: depresión y trastornos suicidas que deben evaluarse a partir de 5 años tras la comercialización.

Advertencia Seguridad Post-Comercialización^{1,2}:

Después de su comercialización se han notificado diversos casos de reacciones graves de hipersensibilidad aguda, incluyendo un caso con desenlace mortal en una paciente con antecedentes de alergias a diversos medicamentos. Algunas de estas reacciones parecen haberse producido de forma más tardía que las observadas en los ensayos clínicos, en los cuales se observó que este tipo de reacciones aparecía en 1 ó 2 horas. Se ha notificado que los pacientes desarrollan síntomas agudos varias horas después de la administración de la perfusión.

Por este motivo, la ficha técnica de belimumab se actualiza con la siguiente información:

Se recomienda a los profesionales sanitarios:

- Belimumab debe administrarse en un entorno que disponga de suficientes recursos para el manejo inmediato de estas reacciones.
- Para reducir el riesgo de reacciones de hipersensibilidad aguda de aparición tardía, los pacientes deben continuar bajo supervisión médica durante un periodo de tiempo prolongado (durante varias horas), al menos, tras la administración de las dos primeras perfusiones.
- Se ha observado recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de un tratamiento inicial adecuado de los síntomas. El profesional sanitario debe informar al paciente del riesgo potencial, de la gravedad de estas reacciones y de la importancia de que busque atención médica inmediata.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones²

Pacientes de edad avanzada (>65 años)

No se ha establecido la eficacia y seguridad. Los datos se limitan a <1,6% de la población de estudio. Por tanto, no se recomienda el uso de belimumab en pacientes de edad avanzada a menos que los beneficios esperados superen los riesgos. En caso de que la administración de belimumab a pacientes de edad avanzada se considere necesaria, no es necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de belimumab en niños (< 18 años). No hay datos disponibles.

Insuficiencia renal

Belimumab ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con LES 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 debido a la ausencia de datos.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos con belimumab en pacientes con insuficiencia hepática. Es poco probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran un ajuste de dosis.

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con belimumab y al menos durante 4 meses tras finalizar el último tratamiento.

Embarazo

Existen datos limitados relativos. No se han realizado estudios formales. 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. No debe utilizarse belimumab durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si belimumab se excreta en la leche materna o se absorbe sistemáticamente tras la ingestión. Sin embargo, belimumab fue detectado en la leche de las hembras mono a las que se les 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 interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con belimumab, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

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.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Interacciones

No se han realizado estudios de interacción.

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

Precaución en no confundir pauta de administración entre fase de inicio (dosis días 0, 14, 28) y mantenimiento (dosis a intervalos de 4 semanas).

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Debido a que no se puede establecer una pauta general de tratamiento, el tratamiento debe ser flexible y adaptarse en cada momento a la situación clínica del paciente, con el que se debe consensuar y valorar beneficios y riesgos. Si bien existen diversas escalas que cuantifican la actividad del LES, en la práctica clínica diaria es la valoración global del médico la que establece la situación clínica de la enfermedad⁷. Por consiguiente, para establecer los costes del tratamiento comparado con otras alternativas posibles, se han seleccionado diferentes pautas posológicas de otras alternativas referidas a los EC que se han realizado con ellas.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
	Belimumab iv	Prednisona vo ⁸	Celecoxib vo ⁹	Cloroquina vo ¹⁰
Presentación	Vial 120/400 mg	Comp 5, 10, 30 mg	Cápsulas 200 mg	Comp. 250 mg
Precio unitario (PVL-7,5%+IVA)	145.59/484.38 €	0.030; 0.044; 0.012 €	0.76 €	0.025 €
Posología/día*	700 mg	30 mg sem 1, 2 20 mg sem 3 10 mg sem 4 5 mg sem >4	200 mg	500 mg x sem 1, 2 250 mg x 22 sem
Coste/día	921,15 €	0.012 € x 1 comp sem 1,2 0.044€ x 2 comp sem 3 0.044 € x 1 comp sem 4 0.031 € x 1 comp sem >5	0,76 €	0.025 € x 2 comp sem 1, 2 0.025 € x1 comp sem >2
Coste tratamiento/año**	12.896 € (1º Año)	16 €/12 €	278 €	9,5 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia***	-	12.880 €	12.618 €	12.886 €

Es necesario indicar que todos los tratamientos pueden llevar los costes asociados de la utilización de corticoides que no se ha tenido en cuenta, ya que dependen del grado de actividad de la enfermedad, motivo por el cual no se ha tenido en cuenta para el cálculo del coste incremental.

* Calculado para un paciente de 70 kg o SC de 1,7 m².

** Calculado según el número de dosis al año. En prednisona se ha calculado el coste del tratamiento completo y tratamiento/año.

***Para el cálculo del coste incremental se han considerado como referencia cada una de las alternativas y se ha estimado la diferencia si se utiliza belimumab.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
	Hidroxiclороquina vo ¹⁰	Talidomida vo ¹¹	Micofenolato mofetilo vo ¹²	Ciclosporina vo ¹³
Presentación	Comp 200 mg	Comp 50 mg	Comp 500 mg	Sol oral 100 mg/ml
Precio unitario (PVL-7,5%+IVA)	0.0241 €	13.52 €	0.201 €	72.38 €
Posología/día	400 mg	100 mg	2 g	0.35 ml/d x 2 sem 0.70 ml/d x 2 sem 1.05 ml/d x 2 sem 1.40 ml/d x 6 sem
Coste/día	0.024 € x 2 comp 0.048 €	13.52 € x 2 comp 27.04 €	0.201 € x 4 comp 0.804 €	1.78 €
Coste tratamiento/año*	16 €	9.869 €	293 €	651 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia**	12.880 €	3.027 €	12.603 €	12.245 €

Es necesario indicar que todos los tratamientos pueden llevar los costes asociados a la utilización de corticoides, que no se ha tenido en cuenta, ya que, dependen del grado de actividad de la enfermedad, motivo por el cual no se ha tenido en cuenta para el cálculo del coste incremental.

* Calculado según el número de dosis al año. En prednisona se ha calculado el coste del tratamiento completo y tratamiento/año.

** Para el cálculo del coste incremental se han considerado como referencia cada una de las alternativas y se ha estimado la diferencia si se utiliza belimumab.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
	Azatioprina vo ¹³	Metotrexato vo ¹⁴	Ciclofosfamida iv ¹⁵	Rituximab iv ¹⁶
Presentación	Comp 50 mg	Comp 2.5 mg	Sol perfusión iv 200 mg, 1g	Sol perfusión iv 500 mg
Precio unitario (PVL-7,5%+IVA)	0.12 €	0.034 €	2.25; 6.84 €	1199 €
Posología	50 mg/d x 2sem 100 mg/d x 2 sem 150 mg/d x 6 sem	7,5 mg/sem	1275 mg/m	1000 mg
Coste	0.12 € x 1 comp sem 1,2 0.12 € x 2 comp sem 3,4 0.12 € x 3 comp sem >5	0.034 € x 3 comp/sem	6.84 € x 1 viales 2.25 € x 2 viales 11.43 €	1,199 € x 8 viales
Coste tratamiento/año*	169 €	53 €	1.143 €	9.592 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia**	12.727 €	12.843 €	11.753 €	3.304 €

Es necesario indicar que todos los tratamientos pueden llevar los costes asociados a la utilización de corticoides que no se ha tenido en cuenta ya que dependen del grado de actividad de la enfermedad, motivo por el cual no se ha tenido en cuenta para el cálculo del coste incremental.

* Calculado según el número de dosis al año. En prednisona se ha calculado el coste del tratamiento completo y tratamiento/año.

** Para el cálculo del coste incremental se han considerado como referencia cada una de las alternativas y se ha estimado la diferencia si se utiliza belimumab.

Coste incremental respecto a la terapia de referencia: El coste incremental derivado de la utilización de belimumab con respecto al resto de alternativas puede variar desde 3.027 € a 12.886 €. Es necesario indicar que no es posible una estimación directa, ya que, las características basales de los pacientes son muy heterogéneas e incluso las condiciones de realización de los diferentes estudios también son muy variables.

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%) *	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
BLISS 76 ⁵ *	Principal	Tasa de respuesta SRI (semana 52) %	Placebo	11 (6-59)	12.896€	141.856 € (77.376-2.402.834)
Vollenhoven et al. ^{6**}	Principal	Tasa de respuesta SRI (semana 52) %	Placebo	6 (4-9)	12.896€	77.376 (51.584-116.064)

Se presenta el resultado de CEI base según el NNT calculado en el apartado 4.2 y el coste incremental diferencial del apartado 7.1

*Se escoge BLISS 76 por ser el EC donde se incorporan pacientes de Europa. Solo se puede realizar la comparación a las 52 semanas ya que a las 76 semanas no era significativo.

**Se realiza también el CEI considerando la selección de pacientes que realizan en el estudio post-hoc⁶, donde los pacientes presentan bajos niveles de complemento C3 y C4, son anti-dsADN positivo y SELENA-SLEDAI (puntuación ≥ 10).

Según los datos de eficacia del ensayo BLISS 76 y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que consiga una respuesta SRI (reducción ≥ 4 puntos en el índice SELENA-SLEDAI, no empeoramiento de BILAG (no brotes nuevos 1A/2B) y no empeoramiento del PGA (Incremento >0.3 puntos)), el coste adicional estimado es de 141.856 €, aunque también es compatible con un CEI de 77.376 € y 2.402.834 €.

Si se selecciona la población, según estudio posthoc⁶, escogiendo aquellos que presentan bajos niveles de complemento C3 y C4, anti-dsADN positivo y SELENA-SLEDAI ≥ 10 , en estos pacientes el coste adicional estimado que supone conseguir que un paciente presente respuesta (SRI) sería de 77.376 €, aunque también es compatible con un intervalo de costes entre 51.584 y 116.064€.

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

En las agencias de evaluación el Laboratorio ha presentado un estudio farmacoeconómico donde estiman que el costo incremental ajustado por calidad de vida al año (AVAC) podría ser mayor de 112.883 dólares, aunque la Agencia de Evaluación Canadiense estima que la cifra es más alta.

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

El número de pacientes anuales es muy difícil de calcular; si se parte de los datos de prevalencia de LES en España²⁹, 1 paciente por cada 2.000 personas, y una incidencia de 2 nuevos casos por cada 100.000/habitantes-año, tendríamos para un área de referencia de 450.000 habitantes a 225 pacientes afectados de LES. Si a continuación tenemos en cuenta la indicación de ficha técnica: pacientes adultos con LES activo, con autoanticuerpos activos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (anti-ADNdc positivos y bajo nivel de complemento) a pesar de tratamiento estándar, la cifra podría bajar a unos 50 pacientes y si la selección se realiza a las condiciones de pacientes más susceptibles propuestos por el estudio post-hoc, el número podría reducirse a 25.

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
50	12,896 €	11*	644,800€	7.27
25	12,896 €	6**	322,400€	13.3

Para estimar el coste estimado anual y las unidades de eficacia anuales se han considerado los datos de las tasa de respuesta (SRI) del estudio BLISS-76 (semana 52[#]) y estudio Post-Hoc de Vollenhoven 6^{**} para belimumab 10 mg/Kg. Se ha tenido en cuenta además la alternativa más cara y más barata.

Si se estima que durante un año podrían ser tratados para una zona de influencia de 450.000 habitantes un total de 50 pacientes con el nuevo fármaco, el coste anual adicional para el hospital sería de **644,800€ y de 322.400€** si se consideraran 25 pacientes (pacientes seleccionados según estudio post-hoc). El número estimado de pacientes que obtendrían beneficio durante el periodo de un año sería de **7 y 13 respectivamente** (43.2% SRI belimumab 10 mg/Kg semana 52 BLISS-76 y 51.2% SRI belimumab 10 mg/Kg semana 52 estudio post-Hoc de Vollenhoven⁶).

7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede.

7.5. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

Si extrapolamos el resultado teniendo en cuenta el número de habitantes en Andalucía (8.424.102 en 2011, según el INE³⁴), el impacto económico anual sería el siguiente en los supuestos considerados:

- A: 12 millones de € (Para el tratamiento de pacientes según indicación de ficha técnica)
- B: 6 millones de € (Para el tratamiento de pacientes según indicación de ficha técnica más un valor SELENA-SEDI ≥ 10).

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- Belimumab es el primer fármaco biológico comercializado para tratamiento del LES, se han ensayado dosis de 1mg/kg y 10mg/kg, siendo esta última la aprobada en ficha técnica.
- Belimumab cuenta con 3 grandes estudios, uno fase II y dos fase III (BLISS 52 y BLISS 76, de 52 y 76 semanas de duración respectivamente) en los que se han incluido pacientes con LES de distintas afectaciones, pero se han quedado excluidos las afectaciones más graves: las afectaciones activas graves de lupus renal y de sistema nervioso central, con lo que se desconoce la eficacia de belimumab en dichas situaciones clínicas y la ficha técnica no recomienda la utilización en estos casos.
- El diseño de los EC no permiten conocer la eficacia del fármaco frente a otras alternativas, al haberse añadido a terapia estándar y controlarse con placebo.
- Los datos de eficacia mostrados en los dos EC fase III muestran mejoras vs. el uso de placebo entre un 9,4 y 14% de la población, en una variable mixta creada para este fármaco (SRI), que mide mejora clínica del lupus a las 52 semanas de tratamiento, aunque a las 76 semanas no demuestra mejoras estadísticas frente al uso de placebo.
- Los resultados a nivel serológico fueron buenos, consiguiendo normalizaciones de los niveles de complemento C3 y C4, así como negativización de anti-dsDNA. Los pacientes con belimumab registraron mejora en la calidad de vida (SF-36).
- En busca de resultados más clarificadores, se reanalizaron los datos debido a la heterogeneidad observada entre los pacientes incluidos en los EC (dosis de esteroides, raza, localización geográfica) y diferentes estados de gravedad, consiguiendo resultados más favorables a belimumab frente a placebo en pacientes con mayor actividad de la enfermedad (bajos niveles de complemento, anti-dsADN positivo y SELENA-SLEDAI puntuación ≥ 10). En estos casos, se consigue una diferencia absoluta de riesgo frente a placebo en la respuesta al tratamiento (variable SRI) de 19.8% (RAR), así como una reducción de los brotes severos de 10.6%. La dosis de 10mg comparada con placebo no consigue de forma estadísticamente significativa reducir la dosis de corticoides en este análisis posthoc.
- En cuanto a seguridad, los eventos adversos que requirieron tratamiento emergente en $\geq 10\%$ de los casos y que se presentaron significativamente en mayor proporción en el grupo de belimumab vs. placebo fueron: dolor de cabeza, náuseas, insomnio y nasofaringitis.
- En un estudio a largo plazo de 4 años, se observaron incidencias similares a las vistas en los estudios realizados. La incidencia de neoplasias malignas según los resultados del estudio fue similar a la tasa que cabría esperar sin tratamiento con belimumab, según el tipo de población incluida.
- La incidencia de reacciones asociadas a la administración no fue estadísticamente superior que placebo en BLISS 52 pero sí en BLISS 76. Estas reacciones se reducen a lo largo del tiempo según el estudio a largo plazo. Se han registrado varias reacciones graves tras la comercialización por lo que hay que tener vigilado al paciente durante varias horas ya que pueden registrarse hasta 24h tras la administración.
- Se están empezando a establecer los primeros consensos sobre la utilidad en la práctica clínica de este fármaco, ya que, su efectividad es reducida y sólo ha demostrado una eficacia aceptable tras el reanálisis de los datos. No está claro el tipo de paciente al que se puede dirigir, al existir otros fármacos útiles en el LES con los que no se ha comparado.
- Además, los pacientes incluidos en los ensayos no habían agotado todas las opciones terapéuticas disponibles en el arsenal actual del tratamiento estándar del lupus, lo que implica haber adelantado un tratamiento a una línea previa, en vez de en la que tal vez podría posicionarse.
- Su coste comparado con otras alternativas es de 1,3 a 11,3 veces más costoso (rituximab o ciclofosfamida respectivamente). Pero para otro tipo de inmunosupresores puede llegar a ser de 76 a 243 veces más costoso, como es el caso de azatioprina y metotrexato, respectivamente.

- La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:

- A.- EL FARMACO NO SE INCLUYE EN LA GFT** por ausencia de algunos requisitos básicos.
- A-1. NO SE INCLUYE EN LA GFT** porque no es posible la evaluación por información insuficiente de la solicitud.
- A-2. NO SE INCLUYE EN LA GFT** por esta indicado en una patología que no requiere ser atendida desde la hospitalización o las unidades de día.
- B-1.- NO SE INCLUYE EN LA GFT** por insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital.
- B-2.-NO SE INCLUYE EN LA GFT** porque la evidencia existente indica un *peor perfil de eficacia/seguridad* respecto al tratamiento actual que se realiza en el hospital
- C-1.-** El medicamento es de *una eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, *no aporta ninguna mejora en el perfil de coste-efectividad, ni en la organización o gestión de los servicios.* Por tanto **NO SE INCLUYE EN LA GFT**
- C-2.-** El medicamento es de *una eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejora en la *relación coste-efectividad*. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la *gestión*. Por tanto, **SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO EQUIVALENTE TERAPÉUTICO** a las opciones existentes por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones
- D-1.- SE INCLUYE EN LA GFT con** recomendaciones específicas
- D-2.- SE INCLUYE EN LA GFT con** recomendaciones específicas y con el compromiso de reevaluación del mismo tras el periodo que la CFyT estime oportuno.
- E.- SE INCLUYE EN LA GFT sin** recomendaciones específicas.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

No procede.

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

No procede.

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

Sin cambios en PIT.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de evaluación por el Comité: 07/02/2013

Decisión adoptada por el Comité: B1: **NO SE INCLUYE EN LA GFT** por insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- ¹ European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Benlysta. International Nonproprietary Name: belimumab. Procedure No. EMEA/H/C/002015. Doc.Ref.: EMA/428958/2011. Consultado 10/12. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.
- ² Ficha técnica de medicamento. Consultada 10/12. Disponibles en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002015/WC500110150.pdf
- ³ Ficha técnica de medicamento. Consultada 10/12. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>
- ⁴ 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;377(9767):721-731.
- ⁵ 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;63(12):3918-3930.
- ⁶ 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;71(8):1343-1349.
- ⁷ Juan Jiménez-Alonso. Lupus eritematoso sistémico. Guía clínica de enfermedades autoinmunes sistémicas. Grupo de Estudio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS). Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). 2011. Consultada 10/12.
- ⁸ Tseng CE, Buyon JP, Kim M, Belmont M, Mackay M, Diamond B, Marder G, Rosenthal P, Haines K, Ilie V, Abramson SB. The Effect of Moderate-Dose Corticosteroids in Preventing Severe Flares in Patients With Serologically Active, but Clinically Stable, Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(11):3623-3632.
- ⁹ Lander SA, Wallace DJ, Weisman MH. Celecoxib for systemic lupus erythematosus: case series and literature review of the use of NSAIDs in SLE. *Lupus*. 2002;11(6):340-347.
- ¹⁰ Francès C, Cosnes A, Duhaut P, Zahr N, Soutou B, Ingen-Housz-Oro S, Bessis D, Chevrant-Breton J, Cordel N, Lipsker D, Costedoat-Chalumeau N. Low blood concentration of hydroxychloroquine in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus: a French multicenter prospective study. *Arch Dermatol*. 2012;148(4):479-484.
- ¹¹ Cortés HJ, Torres SM, Castro MJ, Vilardell TM, Ordi RJ. Thalidomide in the treatment of refractory cutaneous lupus erythematosus: prognostic factors of clinical outcome. *Br J Dermatol*. 2012;166(3):616-623.
- ¹² Sundel R, Solomons N, Lisk L; Apreva Lupus Management Study (ALMS) Group. Efficacy of mycophenolate mofetil in adolescent patients with lupus nephritis: evidence from a two-phase, prospective randomized trial. *Lupus*. 2012;21(13):1433-1443.
- ¹³ Griffith B, Emery P, Ryan V, Isenberg D, Akil M, Thompson R, Maddison P, Griffiths ID, Lorenzi A, Miles S, Situnayake D, Suan TL, Plant M, Hallengren C, Nived O, Sturfelt G, Chakravarty K, Tait T, Gordon C. The BILAG multi-centre open randomized controlled trial comparing ciclosporin vs azathioprine in patients with severe SLE. *Rheumatology* 2010;49:723-732.
- ¹⁴ Islam MN, Hossain M, Haq SA, Alam MN, Ten Klooster PM, Rasker JJ. Efficacy and safety of methotrexate in articular and cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2012;15(1):62-68.
- ¹⁵ Petri M, Brodsky RA, Jones RJ, Gladstone D, Fillius M, Magder LS. High-dose cyclophosphamide versus monthly intravenous cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus: a prospective randomized trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(5):1487-1493.
- ¹⁶ Lan L, Han F, Chen JH. Efficacy and safety of rituximab therapy for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2012 Sept.;13(9):731-744.

- ¹⁷ Furie R, Stohl W, Ginzler EM, et al. Biologic activity and safety of belimumab, a neutralizing anti-B-lymphocyte stimulator (BLyS) monoclonal antibody: a phase I trial in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):R109.
- ¹⁸ 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;61(9):1168-1178.
- ¹⁹ Jacobi AM, Huang W, Wang T, Freimuth W, Sanz I, Furie R, Mackay M, Aranow C, Diamond B, Davidson A. Effect of long-term belimumab treatment on B cells in systemic lupus erythematosus: extension of a phase II, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):201-210.
- ²⁰ Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, Stohl W, Chatham WW, Strand V, Weinstein A, Chevrier MR, Zhong ZJ, Freimuth WW. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum*. 2009;61(9):1143-1151.
- ²¹ Stohl W, Hilbert DM. The discovery and development of belimumab: the anti-BLyS-lupus connection. *Nat Biotechnol*. 2012;30(1):69-77.
- ²² Merrill, J.T., Buyon, J.P., Furie, R.A., Latinis, L.M., Gordon, C., Hsieh, H.J., Brunetta, P., 2011. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus*, 2011(7):709-716.
- ²³ Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, Maciuga R, Zhang D, Garg JP, Brunetta P, Appel G; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;64(4):1215-26.
- ²⁴ Thanou-Stavraki A, Sawalha AH. An update on belimumab for the treatment of lupus. *Biologics*. 2011; 5:33-43.
- ²⁵ Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, Thomas M, Scheinberg MA, Clarke A, Aranow C, Wellborne FR, Abud-Mendoza C, Hough DR, Pineda L, Migone TS, Zhong ZJ, Freimuth WW, Chatham WW; BLISS-52 Study Group; BLISS-76 Study Group. belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2328-2337.
- ²⁶ Boyce EG, Fusco BE. belimumab: review of use in systemic lupus erythematosus. *Clin Ther* 2012; 34(5):1006-22.
- ²⁷ Chiche L, Jourde N, Thomas G, Bardin N, Bornet C, Darque A, Mancini J. New treatment options for lupus - a focus on belimumab. *Ther Clin Risk Manag* 2012;8:33-43.
- ²⁸ Bezalel S, Asher I, Elbirt D, Stoecker ZM. Novel biological treatments for systemic lupus erythematosus: current and future modalities. *Isr Med Assoc J*. 2012;14(8):508-14.
- ²⁹ Jiménez-Alonso J, Recomendaciones sobre el uso de belimumab en LES. Guía clínica de enfermedades autoinmunes sistémicas. Grupo de Estudio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS). Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). 2012. Consultada 10/12.
- ³⁰ National Institute For Health And Clinical Excellence Final Appraisal Determination belimumab For The Treatment Of Active Autoantibody-Positive Systemic Lupus Erythematosus. Último Acceso 18/10/2012: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13307/59022/59022.pdf>
- ³¹ belimumab. CDEC Final Recomendation. Última consulta 18/10/2012 en: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Benlysta_April-27-12_e.pdf
- ³² Belimumab. En lupus refractario. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Fecha 04/05/12
- ³³ Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, McKay JD, Lisse JR, Aranow C, Wellborne FR, Burnette M, Condemi J, Zhong ZJ, Pineda L, Klein J, Freimuth WW; LBSL02/99 Study Group. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Oct;64(10):3364-73.
- ³⁴ Instituto Nacional de Estadística. Último acceso 02/11/2012. <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do>.

ANEXO APARTADO 1 del informe modelo base

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

Mónica Ferrit Martín y Meritxell Salazar Bravo.
Diciembre 2012

ANEXO APARTADO 5.2.b

Referencia del ensayo evaluado: BLISS-52⁴; BLISS-76⁵.

Análisis de Aplicabilidad

5.2.b CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	NO	No existe un comparador.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Existe una tasa de respuesta mayor de los dos grupos de tratamiento con respecto al placebo en la semana 52 y para belimumab de 10 mg/Kg en la semana 76.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Las diferencias en las SRI varía según la raza, sin embargo, según los expertos esto no tiene un impacto significativo en las decisiones del tratamiento en la práctica clínica, ya que algunos tratamientos para el LES también producen diferencias según la raza.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Se incluyeron pacientes con afectación mucocutánea, musculoesquelética, vascular y hematológica, por lo que son necesarios estudios posteriores para observar el efecto en nefritis lúpica grave y lupus SNC activo grave.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	SI	El uso de SCO puede ser una limitación de la aplicabilidad a la práctica de hospital debido a la gran variabilidad en la utilización, ya que depende fundamentalmente del médico tratante o el tipo de hospital. Sin embargo, en una reunión de expertos se confirmó que los pacientes incluidos en los EC están en tratamiento con glucocorticoides al presentar actividad activa y puede ser significativa su utilización para mejorar la calidad de vida del paciente.

ANEXO: PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PUBLICADO PREVIAMENTE

Propuestas o alegaciones al borrador público		
Autor. Cargo. Centro, sociedad empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
Melitza Iglesias Rodríguez / Silvia Díaz Cerezo Asesor Médico / Especialista Evaluación del Medicamento GlaxoSmithKline	<p><u>Apartado 1: Indicación solicitada y Apartado 4.2: Indicaciones clínicas formalmente aprobadas</u></p> <p>La indicación solicitada no se corresponde con la indicación aprobada del fármaco. Es necesario que el informe refleje la aportación terapéutica de belimumab en su indicación autorizada por la Agencia Europea del Medicamento: "Tratamiento adyuvante en pacientes adultos con LES activo, con autoanticuerpos activos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo anti-ADNdc positivos y bajo nivel de complemento) a pesar de tratamiento estándar "(1)</p> <p><u>Se alega que:</u> En su evaluación del beneficio-riesgo de belimumab, la Agencia Europea del Medicamento (EMA), en base al mayor beneficio proporcionado por el fármaco en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y alto grado de actividad de la enfermedad observado en los análisis de subgrupos de los ensayos pivotales, ha autorizado este fármaco en dicha población: "Benlysta está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (p.ej. anti-ADNdc positivo y bajo nivel de complemento) a pesar del tratamiento estándar." (1,2) Dado que los análisis univariante y multivariante de los subgrupos pre-especificados, de la variable de eficacia primaria, demostraron que <u>el mayor beneficio se observó en pacientes con mayor actividad de la enfermedad, entre otros, pacientes con puntuaciones en la escala SLENA SLEDAI \geq 10, pacientes que necesitaron esteroides para controlar su enfermedad, y pacientes con bajos niveles de complemento.</u>" es necesario que se especifique de esta manera en el documento de evaluación. (2)</p>	<p>De acuerdo, se modifica: "Tratamiento adyuvante en pacientes adultos con LES activo, con autoanticuerpos activos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (anti-ADNdc positivos y bajo nivel de complemento) a pesar de tratamiento estándar "</p>
Melitza Iglesias Rodríguez / Silvia Díaz Cerezo Asesor Médico / Especialista Evaluación del Medicamento GlaxoSmithKline	<p><u>Apartado 4.5: Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.</u></p> <p><u>Se Expone que:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> El LES carece en la actualidad de un tratamiento etiológico o curativo definitivo, por lo que hay una gran variabilidad terapéutica. Suelen tratarse más las distintas manifestaciones clínicas de forma específica que no la propia enfermedad de forma general. <p><u>Se Alega que:</u> Esta afirmación es sólo correcta hasta la aparición de belimumab: (3,4, 5)</p> <ul style="list-style-type: none"> Belimumab es el primer fármaco específico diseñado específicamente contra un factor etiopatogénico del lupus: (BLYS – B Lymphocyte stimulator o estimulador del Linfocito B). La importancia de BLYS en LES se ha demostrado por la presencia de altos niveles de BLYS en suero de pacientes con lupus, con anticuerpos anti-ADNdc y con actividad de la enfermedad; niveles elevados de BLYS pudieran contribuir a la sobrevida de L.B auto-reactivos en la periferia La inhibición del receptor de BLYS lleva a reducción de linfocitos B autoreactivos disminuyendo de esta forma la 	<p>Apartado 4.5: El texto hace referencia a la situación actual previa al informe analizado.</p> <p>Apartado 5.2.b:</p> <ul style="list-style-type: none"> El detalle de todos los resultados de los Ensayos Clínicos no pueden dejarse reflejados en el informe y por eso se registran las fuentes documentales en el apartado de bibliografía. En el mismo apartado en – Aplicabilidad del ensayo a la práctica clínica del hospital- se reflejaba ya que "el efecto de belimumab se observó en pacientes con afectación mucocutánea, musculoesquelética, vascular y hematológica." Para reflejar la opinión del CHMP, la justificación de no inclusión de pacientes con nefritis activa o alteración a nivel de SNC así como la puesta en marcha del estudio en nefritis lúpica: Efficacy and Safety of Belimumab in Patients With Active

	<p>producción de autoanticuerpos, manifestación característica de lupus.</p> <p><u>Apartado 5.2.b: Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados:</u></p> <p><u>Se Expone que:</u> Los pacientes estudiados (BLISS 52 y BLISS 76) tienen afectación principalmente mucocutánea (59%) y musculoesquelética (60%) que no son los órganos de peor pronóstico y el estudio no se diseñó de forma adecuada para demostrar eficacia de belimumab en pacientes con peor pronóstico tales como las afectaciones renales, sistema nervioso central y vasos sanguíneos.</p> <p><u>Se alega que:</u> Siendo cierto que las manifestaciones más prevalentes en los pacientes incluidos en los estudios BLISS-52 y BLISS-76 eran las manifestaciones musculoesqueléticas y mucocutáneas, es necesario destacar que porcentajes no despreciables de pacientes incluidos en estos estudios, presentaban otras manifestaciones, como compromiso vascular, renal o hematológico. El porcentaje de pacientes con compromiso de dichos órganos fue de 7-11%, 5-17% y 13-18%, respectivamente. (1,6,7,9) Así mismo, el informe EPAR de la EMA indica que: (2) • El CHMP ha concluido que el efecto de belimumab ha sido demostrado en una población de pacientes con compromiso musculoesquelético, mucocutáneo, vascular y hematológico. • La razón para no incluir pacientes con nefritis activa o alteración a nivel de SNC en los estudios en fase III está justificada, puesto que estos pacientes requieren un inicio rápido de la acción y un tratamiento bien establecido para el control de la actividad de la enfermedad. • Un estudio para evaluar la eficacia y seguridad del fármaco en pacientes con nefritis lúpica ha sido acordado con la agencia reguladora como compromiso post-aprobación del fármaco. • Las afectaciones descritas son las más frecuentes en pacientes con LES y no específicas de los pacientes de estos ensayos clínicos, tal y como puede observarse en la referencia proporcionada.</p> <p><u>Apartado 5.2.b: Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados:</u></p> <p><u>Se Expone que:</u> Debido a la falta de criterios estrictos y una buena homogenización de la muestra se tuvieron que realizar con estudios post-hoc, ya que, los EC BLISS mostraban datos que necesitaban ser aclarados y dejar clara la eficacia de belimumab y población más susceptible.</p> <p><u>Se alega que:</u> Como el informe EPAR de la EMA indica, en su evaluación del riesgo beneficio, la EMA solicitó al laboratorio titular, análisis adicionales del criterio de respuesta SRI, basándose en un criterio más restrictivo respecto a la mejoría en la escala SELENA-SLEDAI. En dichos análisis belimumab fue más eficaz que placebo demostrándose una mejoría en 10-15 puntos bajo los diferentes criterios de respuesta SRI, de forma consistente con la variable principal, escogida en los estudios pivotaes (basada en la reducción de 4 puntos en la escala SELENA-SLEDAI). Así mismo, cuando en el estudio BLISS-76 se utilizaron criterios de respuesta más restrictivos respecto a la definición de paciente respondedor según la reducción en la escala SELENA-SLEDAI, la significación estadística respecto al porcentaje de pacientes que fueron respondedores (SRI) con belimumab frente a placebo, se mantuvo. Todo ello indica un mayor beneficio con belimumab cuando se utilizan para su evaluación criterios de respuesta más restrictivos, por tanto el beneficio de belimumab es independiente de la definición del criterio de respuesta basado en la escala SELENA-SLEDAI.(1,2)</p>	<p>Lupus Nephritis (BLISS-LN) NCT01639339, con una duración aproximada de 5 años e iniciado en julio de 2012.</p> <p>Procedemos a cambiar el primer párrafo del apartado Aplicabilidad del ensayo a la práctica clínica del hospital: Antes: El efecto de belimumab solamente se observó en pacientes con afectación mucocutánea, musculoesquelética, vascular y hematológica, por lo que son necesarios estudios posteriores para observar el efecto en nefritis lúpica grave y lupus SNC activo grave.</p> <p>Ahora: El efecto de belimumab solamente se observó en pacientes con afectación mucocutánea, musculoesquelética, vascular y hematológica. Si la afectación es en órganos/sistemas vitales (cardiovascular/respiratorio, y renal) el efecto es desconocido. La razón de no incluir pacientes con nefritis activa o afectación del SNC en los EC fase III parece justificado, puesto que estos pacientes requieren un inicio rápido de la acción y un tratamiento bien establecido para el control de la actividad de la enfermedad, pero no cambia el hecho de que los datos mostrados sean insuficientes para sacar conclusiones del efecto en órganos diana, por lo que son necesarios estudios posteriores para observar el efecto. Se ha iniciado un estudio en pacientes con nefritis lúpica (NCT01639339) con una duración de 5 años e iniciado en julio de 2012.</p> <p>Apartado 5.2.b</p> <p>La mejora en las variables de eficacia tras análisis post-hoc ya viene reflejada en el informe.</p>
--	---	--

<p><u>Apartado 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones</u></p> <p><u>Se Expone:</u> Pág. 15: Algunos expertos todavía creen que el efecto de belimumab puede no ser clínicamente relevante debido al uso de un nuevo índice de respuesta del LES, así como las discrepancias entre ambos estudios y la no inclusión de las manifestaciones graves como la nefritis o lupus del SNC.....</p> <p><u>Se Alega:</u> Los resultados de eficacia observados en la población general en el estudio BLISS-76 son, en general, menos robustos que los observados en el estudio BLISS-52. Sin embargo, los resultados en el grupo de pacientes con alta actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento estándar (población en la que belimumab ha obtenido la indicación autorizada), son estadísticamente significativos, clínicamente relevantes y son consistentes en ambos estudios pivótales. En el grupo de pacientes con alta actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento estándar (grupo de pacientes en los que belimumab tiene la indicación autorizada), sí se observó una reducción estadísticamente significativa en los tres componentes de la escala SRI, incluyendo las escalas BILAG y PGA. Así mismo, se observó una mejoría estadísticamente significativa en la escala de fatiga FACIT en la semana 52 y se observó una reducción de la dosis de corticoide a la semana 52 a un nivel de $\leq 7,5$mg/día de prednisona estadísticamente significativo con belimumab.” En cuanto al <u>efecto ahorrador de corticoides</u>, un análisis de datos agrupados de los dos estudios, el porcentaje de los pacientes que recibieron $>7,5$ mg/día de prednisona (o equivalente) en el inicio, y para los pacientes cuya dosis media de corticosteroides se redujo al menos un 25% a una dosis equivalente de prednisona $<7,5$ mg/día entre la Semana 40 a 52, fue 17,9% en el grupo que recibió Benlysta y 12,3% en el grupo que recibió placebo ($p=0,0451$). En cuanto a <u>la reducción de brotes</u>, 19,0% de los pacientes en el grupo que recibió Benlysta experimentaron un brote grave comparado con 29,6% de los pacientes que recibieron placebo además de una reducción de aparición de riesgo de brote grave en un 39%. (1,2,9)</p> <p><u>Apartado 5.1: Validez del Índice de respuesta SRI (SLE Responder Index)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Esta variable compuesta fue apoyada por las agencias reguladoras como variable de eficacia primaria para los estudios pivótales. (10) • El SRI se creó con el objetivo de medir de manera adecuada la respuesta a las terapias farmacológicas en investigación clínica del LES. La combinación de las tres escalas de actividad (índices SELENA-SLEDAI, BILAG y índice PGA) complementarias utilizadas y validadas previamente en LES, en un único índice (índice SRI), minimiza las limitaciones de cada una de ellas por separado. (11) • Actualmente se está utilizando para analizar la eficacia de las nuevas moléculas en desarrollo para el tratamiento del LES (MEDI-546- ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01438489, LY2127399-ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01205438, Blisibimod- ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01395745) (12) <p><u>Apartado 4.5 Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.</u></p> <p>En varios puntos del informe se hace referencia al tratamiento con Rituximab, como alternativa terapéutica en el tratamiento del LES.</p> <p><u>Se expone que:</u> (13,14, 15)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab no es un tratamiento aprobado para el tratamiento del LES. • Rituximab no ha demostrado un beneficio superior a placebo 	<p><u>Apartado 5.3</u></p> <p>Se reflejan opiniones de otros autores (documento 27).</p> <p>La información alegada, se ve reflejada en el apartado 5.2.a, tabla 3 y párrafos explicativos de esta tabla.</p> <p><u>Apartado 5.1: Validez del Índice de respuesta SRI (SLE Responder Index)</u></p> <p>Se cambia párrafo.</p> <p><u>Antes:</u> <i>Índice de respuesta de LES, índice no utilizado en la práctica clínica ni utilizado en Ensayos Clínicos realizados anteriormente en esta patología, solo utilizado en los EC de belimumab, se define por:</i></p> <p>Se cambia por:</p> <p><u>Ahora:</u> <i>Índice de respuesta de LES, índice no utilizado en la práctica clínica ni utilizado en Ensayos Clínicos realizados anteriormente en esta patología, se empieza a utilizar en los EC de belimumab, se define por:</i></p> <p><u>Apartado 4.5 Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • En la segunda tabla del apartado 4.5 donde se exponen características de micofenolato, ciclosporina, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida y
---	---

<p>en dos ensayos clínicos metodológicamente adecuados, estudios LUNAR y EXPLORER.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab se ha recomendado por las guía de LES de la Sociedad Española de Medicina interna como tratamiento off label, como terapia alternativa ante casos refractarios, en caso de "anemia hemolítica si no hay respuesta", "trombocitopenia con plaquetas < 10.000/mm3 o sintomáticas", "Nefropatía lúpica proliferativa focal (tipo III) y difusa (tipo IV), cuando la terapia estándar haya fracasado". • Rituximab se ha indicado cuando los antimaláricos, corticoesteroides e inmunosupresores han fallado, en un estudio se demostró que los pacientes con historia de complicaciones hematológicas severas que requerían tratamiento con corticoesteroides, danazol, IVIG o esplenectomía respondían en un 83% menos que rituximab. En este mismo estudio se observó que el 53% de los pacientes tenían que ser retratados.(16) <p>Por lo que se solicita que: Se incluya la información anterior en el informe de evaluación. - "Rituximab: pese a no tener la indicación autorizada en el tratamiento del LES y haberse obtenidos resultados negativos en dos ensayos clínicos (estudios LUNAR y EXPLORER), se utiliza fuera de indicación en casos graves y refractarios de LES, como en la anemia hemolítica refractaria, plaquetopenia grado IV o sintomática, o Nefropatía lúpica proliferativa, cuando la terapia estándar haya fracasado." Manifestaciones fuera de la indicación de belimumab. Aunque rituximab se utiliza fuera de indicación en formas graves de LES, belimumab no se comparó frente a rituximab al no ser esta última una terapia autorizada por las agencias reguladoras para el tratamiento del LES.</p> <p>Apartado 5.4: Evaluación de fuentes secundarias</p> <p>Se Expone que:</p> <ul style="list-style-type: none"> •NHS (NICE): No recomienda su uso. En adición a la terapia estándar mejora modestamente el control de la enfermedad. La compañía no justifica el coste en relación con el beneficio clínico. •CDER Canadá: Aunque belimumab tiene la aprobación de comercialización, el informe de evaluación publicado en abril de 2012 no recomienda su inclusión. •Hospital Universitario Virgen del Rocío: no incluye belimumab en su GFT por escasa evidencia de la existencia de una mejor relación eficacia/efectividad. <p>Se Alega que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los resultados de las evaluaciones económicas llevadas a cabo por el NICE y por el CDER Canadá no son transferibles a nuestro país, debido a que el manejo de la patología puede ser distinto, los sistemas sanitarios son distintos y los costes son distintos. Por lo tanto los resultados de los análisis coste-efectividad pueden variar sustancialmente. • La evaluación del NICE está en fase preliminar (borrador), no es definitiva, y está en fase de contestación pública, en la que pueden responder asociaciones de pacientes, asociaciones profesionales de médicos y compañías farmacéuticas. • Respecto al Informe del Hospital Universitario Virgen del Rocío, dos consideraciones importantes: <ul style="list-style-type: none"> - El informe no se centra en la indicación aprobada de belimumab (pacientes con alta actividad de la enfermedad), sino que describe los datos de los estudios de fase III, que reclutaron una población más amplia que la que finalmente figura en la ficha técnica de Belimumab. - El informe, sitúa a rituximab en el algoritmo terapéutico, por delante de belimumab, lo cual no refleja: 1) La evidencia publicada respecto al uso de rituximab en estudios de cohortes. Rituximab ha sido utilizado fundamentalmente en pacientes con daño orgánico ya 	<p>rituximab, se aclara la siguiente frase: <i>Solo corticoides, hidroxiclороquina, cloroquina y azatioprina tienen la indicación de lupus eritematoso sistémico en ficha técnica.</i></p> <p>En el apartado 5.2.b Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital: Se podría haber realizado un diseño en el que se comparara con rituximab, que aunque en los ensayos clínicos EXPLORERxxxv y LUNAxixvi no ha demostrado superioridad estadística, un posterior metanálisis realizado por Lan et al. (16) sí muestra resultados favorables de rituximab estadísticamente significativos, por otro lado, es el fármaco que se ha estado utilizando en la práctica clínica hasta en un 10-15% de los pacientes (30).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se añade al párrafo anterior la siguiente información: <p><i>...., así en la guía de LES de la Sociedad Española de Medicina interna de 20117 aparece la utilización de rituximab off label, en caso de "anemia hemolítica si no hay respuesta", "trombocitopenia con plaquetas < 10.000/mm3 o sintomáticas", "Nefropatía lúpica proliferativa focal (tipo III) y difusa (tipo IV), cuando la terapia estándar haya fracasado". En las recomendaciones de la sociedad en 2012 también lo incluye en la afectación del SNC y renal29.</i></p> <p>Apartado 5.4: Evaluación de fuentes secundarias</p> <ul style="list-style-type: none"> - El informe está dirigido a profesionales sanitarios que están acostumbrados a otros informes elaborados anteriormente de otros fármacos y que conocen las diferencias de los sistemas sanitarios y económicos de otros países. - Se modifica apartado: Evaluaciones previas por organismos independientes <i>NHS (NICE): La evaluación del NICE está en fase preliminar (borrador), no es definitiva, y está en fase de contestación pública, en la que pueden responder asociaciones de pacientes, asociaciones profesionales de médicos y compañías farmacéuticas. En la actualidad el informe publicado del NICE. No recomienda su uso. En adición a la terapia estándar mejora modestamente el control de la enfermedad. La compañía no justifica el coste en relación con el beneficio clínico.</i> - Se referencia el informe del Hospital Universitario Virgen del Rocío y resultados, así como en el resto de referencias bibliográficas y no se evalúa.
---	---

	<p>establecido (ej. nefritis lúpica, alteraciones SNC).2) La evidencia científica sobre la que se apoya belimumab ni su indicación aprobada por las agencias reguladoras.</p>										
<p>Melitza Iglesias Rodríguez / Silvia Díaz Cerezo Asesor Médico / Especialista Evaluación del Medicamento GlaxoSmithKline</p>	<p>Apartado 7</p> <p>Coste de belimumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> No existen viales de 150 mg de belimumab; son de 120 mg y la dosis de 700 mg no es diaria, sino la correspondiente a cada infusión. Se han realizado los cálculos del coste de belimumab para un peso medio de 70Kg, lo que conlleva la utilización de 700 mg/infusión (3 viales de 120 mg + 1 vial 400 mg). Teniendo en cuenta que el LES afecta a nueve mujeres por cada hombre, (6) es más adecuado hacer los cálculos de acuerdo al peso medio de las mujeres españolas, que según los datos del Instituto Nacional de Estadística es de 64 Kg (17). Esto supondría la utilización de un vial menos de 120 mg y la consiguiente reducción de costes. El coste del tratamiento (PVL) con belimumab es: <p>$(151,35 \text{ €} \times 2 + 503,51 \text{ €}) \times 14 \text{ administraciones} = 11.286,94 \text{ €}$ (1^{er} año)</p> <p>$(151,35 \text{ €} \times 2 + 503,51 \text{ €}) \times 13 \text{ administraciones} = 10.480,73 \text{ €}$ (2^o año)</p> <p>Costes de rituximab:</p> <ul style="list-style-type: none"> Según las recomendaciones de la Sociedad Española de Medicina Interna el coste/año con rituximab en el LES puede variar en función del esquema posológico considerado (linfoma o artritis reumatoide). A continuación se presentan los costes asociados a estos dos esquemas posológicos: <p>Coste (PVL) tratamiento del LES por paciente/año con rituximab:</p> <table border="1" data-bbox="344 1133 912 1344"> <thead> <tr> <th></th> <th>Posología linfoma (375 mg/m² cada semana durante 4 semanas)</th> <th>Posología AR (1000 mg los días 1 y 15 de cada ciclo)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 ciclo/año de rituximab</td> <td>6.994,48 €</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>2 ciclos/año de rituximab</td> <td>13.988,96 €</td> <td>9.976,00 €</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> Cabe señalar que: <ul style="list-style-type: none"> Algunas publicaciones indican que el esquema posológico del linfoma se utiliza en el 85% de los pacientes con LES en España.(13, 16) Entre el 25% y el 67% de los pacientes sufren una recaída antes del primer año por lo que es necesario volver a administrar rituximab (coste/año 13.988,96 € con 2 ciclos). (14, 16) <p>Comparativa de costes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se deberían expresar todos los costes de la misma manera, sobre todo si se van a calcular costes incrementales. En la primera tabla del apartado 7.1, se expresan como PVL-IVA (con descuento), mientras que en las siguientes no se incluye el descuento, por lo tanto no son comparables. Las diferencias de costes y el coste incremental se deberían calcular en base a los costes de belimumab y rituximab expuestos en el apartado anterior (Apartados 7.1,7.2.a, 7.3 y 7.5) No se considera adecuado realizar los cálculos en base a los 		Posología linfoma (375 mg/m ² cada semana durante 4 semanas)	Posología AR (1000 mg los días 1 y 15 de cada ciclo)	1 ciclo/año de rituximab	6.994,48 €	-	2 ciclos/año de rituximab	13.988,96 €	9.976,00 €	<p>Apartado 7</p> <p>Coste de belimumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> En tabla de Apartado 3 se indican viales de 120 y 400mg, se modifica errata de tabla Comparación de costes del tratamiento evaluado a otra/s alternativa/s, pero no afecta al cálculo realizado de consumo de 1 vial de 400 y 3 viales de 120 mg. Se han utilizado los datos estándar que se utilizan en la mayoría de informes de evaluación de medicamentos: 70kg y S.C 1.7 m². Los datos publicados de 64 kg, son del año 2001, en esa publicación se observa como de forma anual se incrementa entre 200 y 300mg el peso medio. <p>Costes de rituximab:</p> <ul style="list-style-type: none"> Al tratarse de situaciones graves se desconoce si se utilizarían 1 o 2 ciclos, la posología reflejada es la aportada en el metanálisis publicado en 2012 acerca del uso de rituximab en lupus. Esto ya estaba referenciado en la tabla. <p>Comparativa de costes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Para todos los medicamentos se ha expresado el precio al que se está comprando por el hospital: PVL + IVA- Descuento por R. Decreto (7.5-15%), procedemos a expresarlo correctamente en las tablas. El NNT que sale de los cálculos (Calculadora CASPE) es un NNT de 5,05678 y por convenio la cifra se redondea al entero superior = 6.
	Posología linfoma (375 mg/m ² cada semana durante 4 semanas)	Posología AR (1000 mg los días 1 y 15 de cada ciclo)									
1 ciclo/año de rituximab	6.994,48 €	-									
2 ciclos/año de rituximab	13.988,96 €	9.976,00 €									

	<p>NNT del estudio BLISS 76, dado que la indicación de belimumab corresponde con el perfil clínico de los pacientes analizados en el estudio post-hoc de Vollenhoven. Por tanto el NNT que se debe utilizar es 5; en vez de 6 como aparece en la tabla (Apartado 7.2.a)</p> <table border="1" data-bbox="343 344 933 609"> <thead> <tr> <th></th> <th>Belimumab</th> <th>Estándar de tratamiento</th> <th>RAR</th> <th>NNT</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Respuesta SRI (variable primaria)</td> <td>51,5 %</td> <td>31,7 %</td> <td>19,8 %</td> <td>5,05</td> <td>p<0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p>AREA DE CONCLUSIONES</p> <p>Se alega que: En este apartado no se hace mención de las aportaciones más relevantes de belimumab en el tratamiento del LES, a pesar de haberse comentado en los apartados previos. Belimumab ha demostrado en los ensayos clínicos pivotaes durante su desarrollo clínico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reducir la actividad de la enfermedad en pacientes con LES activo, variable que se relaciona con la acumulación de daño orgánico y costes. (20, 21, 22) - Reducir la frecuencia de brotes graves de la enfermedad en un 39%, objetivo destacado por las guías de tratamiento por su relación con el daño a largo plazo. (15) La reducción de brotes conlleva a su vez la reducción de recursos sanitarios asociados a los brotes (hospitalizaciones, visitas al especialista, medicación asociada).(21) - Reducir los requerimientos de corticoides, objetivo destacado en el tratamiento del LES, asociados a efectos adversos y daño a largo plazo.(22) - Reducir la fatiga de las pacientes con LES, manifestada hasta en el 86% de las pacientes, (23) y asociada a costes indirectos derivados de la pérdida de la actividad profesional.(24) - Se dice que "No hay consenso sobre la utilidad en la práctica clínica de este fármaco..." cuando si existe, tal y como se ha comentado en la guía el Consenso de GEAS (25) 		Belimumab	Estándar de tratamiento	RAR	NNT	p	Respuesta SRI (variable primaria)	51,5 %	31,7 %	19,8 %	5,05	p<0,001	<ul style="list-style-type: none"> - Los cálculos se han realizado para las dos situaciones para dar más información de las distintas situaciones. Por otro lado el estudio post-hoc de Vollenhoven contempla condiciones más estrictas que las contempladas en ficha técnica y el informe se realiza para las aprobadas en ficha técnica y no haber ningún estudio que cumpla con las mismas condiciones se decide poner los datos del informe. <p>AREA DE CONCLUSIONES</p> <p><i>Se modifica lo siguiente:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - En busca de resultados más clarificadores, se reanalizaron los datos debido a la heterogeneidad observada entre los pacientes incluidos en los EC (dosis de esteroides, raza, localización geográfica) y diferentes estados de gravedad, consiguiendo resultados más favorables a belimumab frente al placebo en pacientes con mayor actividad de la enfermedad (bajos niveles de complemento/anti-dsADN positivo y SELENA-SLEDAI puntuación ≥10). En estos casos se consigue una diferencia absoluta de riesgo frente a placebo en la respuesta al tratamiento (SRI) de 19.8% (RAR) así como una reducción de brotes severos de 10.6% (RAR). No consigue de forma estadísticamente significativa reducir la dosis de corticoides la dosis de belimumab 10mg comparado con placebo. <p><i>Se cambia penúltima conclusión: Se están empezando a establecer los primeros consensos sobre la utilidad en la práctica clínica de este fármaco, ya que, su efectividad es reducida y sólo ha demostrado una eficacia aceptable tras el reanálisis de los datos.</i></p>
	Belimumab	Estándar de tratamiento	RAR	NNT	p									
Respuesta SRI (variable primaria)	51,5 %	31,7 %	19,8 %	5,05	p<0,001									
<p>Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta:</p> <p>(1)Ficha técnica Benlysta @:http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002015/WC500110150.pdf</p> <p>(2) European public assessment report (EPAR) for Benlysta. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002015/WC500110153.pdf</p> <p>(3) Ahmed S, Anolik JH. Rheumatic Disease Clinics of North America 2010;36(1):109-30.</p> <p>(4) Stohl W, Metyas S, Metyas S, et al. Arthritis Rheum 2003;48(12):3475-86.</p> <p>(5) Petri MA, Stohl W, Chatham W, et al. Arthritis & Rheumatism 2008;58(8):2453-9.</p> <p>(6) Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Medicine (Baltimore) 1993;72:113-24.</p> <p>(7) Cervera R. Lupus. 2009;18:869-74.</p> <p>(8) Navarra, et al. Lancet 2011; 377: 721–31.</p> <p>(8) Furie et al. Arthritis & Rheumatism 2011; 63: 3918–3930.</p> <p>(9) van Vollenhoven RF. et al. Ann Rheum Dis 2012; 71(8) :1343-9</p> <p>(10)U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration . Guidance for Industry Systemic Lupus Erythematosus — Developing Medical Products for Treatment.</p> <p>(11) Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, et al. Arthritis Rheum. 2009;61:1143-51</p> <p>(12) http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=lupus&no_unk=Y Acceso Diciembre 3, 2012</p> <p>(13) Ramos-Casals M, García-Hernández FJ, de Ramón E, et al Clinical and Experimental Rheumatology 2010; 28: 468-476.</p> <p>(14)Recomendaciones sobre el uso off-label de rituximab en enfermedades autoinmunes sistémicas. 2009. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Medicina Interna (Grupo BIOGEAS)</p> <p>(15) Guías clínicas de enfermedades autoinmunes sistémicas de la sociedad española de medicina interna (SEMI). Grupo de</p>														

Estudio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).
(16) Fernández-Nebro A, de la Fuente JL, Carreño et al, Lupus. 2012 Sep;21(10):1063-76.
(17) Peso de mujeres españolas. Instituto nacional de estadística. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t25/p442/e01/10/&file=02006.px&type=pcaxis>
(18) Clarke AE, et al. Rheumatology (Oxford) 2004; 43: 1016-1024.
(19) Sutcliffe N, et al. Rheumatology (Oxford) 2001; 40: 37-47.
(20) Clark AE, et al. Rheumatology (Oxford) 2008; 47: 329-333.
(21) Zhu TY, et al. Arthritis Rheum. 2009;61:1159-67.
(22) Zonana-Nacach A, et al. Arthritis Rheum 2000;43:1801-8.
(23) K. Lerstrøm, et al.. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl3):753.
(24) Baker K, et al. Rheumatology 2009;48:281-284.
(25) Guía clínica con recomendaciones sobre el uso de belimumab en lupus eritematoso sistémico. Grupo de Trabajo de Enfermedades Autoinmunes (GEAS). Disponible en: <http://www.fesemi.org/grupos/autoinmunes/docencia/guias/view>

^{xxxv} Merrill, J.T., Buyon, J.P., Furie, R.A., Latinis, L.M., Gordon, C., Hsieh, H.J., Brunetta, P., 2011. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). Lupus, 2011(7):709-716.

^{xxxvi} Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, Maciuga R, Zhang D, Garg JP, Brunetta P, Appel G; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. Arthritis Rheum. 2012 Apr;64(4):1215-26.