

**BELIMUMAB****Lupus eritematoso sistémico (LES)****(Informe para la Comisión de Evaluación de Medicamentos de Alto Impacto)**

Fecha 07/04/2015

**ÍNDICE**

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME	1
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN	1
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD	1
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA	4
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA	5
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD	11
7. AREA ECONÓMICA	14
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA	15
9. AREA DE CONCLUSIONES	16
10. BIBLIOGRAFÍA	17

**1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME****Fármaco:** Belimumab**Indicación clínica solicitada:** Lupus eritematoso sistémico activo**Autores / Revisores:** Lucía Cortiñas Villazón y M<sup>a</sup> Teresa Llanos García. Servicio de Farmacia de Atención Primaria Área Sanitaria VIII y V.**Tipo de informe:** actualizado y adaptado del Informe Génesis para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía 2012.**Declaración de conflicto de intereses de los autores:** ninguno.**2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN****Justificación de la solicitud:** se elabora informe a petición de CEMAI.**3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD****3.1 Área descriptiva del medicamento****Nombre genérico:** Belimumab**Nombre comercial:** Benlysta<sup>®</sup>**Laboratorio:** Glaxo Group Limited**Grupo terapéutico.** Denominación: Inmunosupresor selectivo

Código ATC: L04AA26

**Vía de administración:** perfusión intravenosa**Tipo de dispensación:** uso hospitalario (H)**Vía de registro:** centralizado

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL -7,5% con 4% IVA
Benlysta 120 mg polvo para concentrado para solución para perfusión	1 vial	683044	145.60
Benlysta 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión	1 vial	683043	484.38

**3.2 Área descriptiva del problema de salud****3.2.a Descripción estructurada del problema de salud**

Descripción del problema de salud <sup>1</sup>	
Definición	enfermedad autoinmune de afectación sistémica
Principales manifestaciones clínicas	*ver tabla 1
Incidencia y prevalencia	Es más frecuente en el sexo femenino y en determinadas razas, su pico de incidencia se sitúa entre los 15 y los 40 años de edad y la mediana de inicio está alrededor de los 34 años. <sup>2</sup> En España, se estima una prevalencia de hasta 9 casos por 10.000 habitantes. <sup>2,3</sup>
Evolución / Pronóstico	Aunque el pronóstico ha mejorado considerablemente en los últimos años, su morbimortalidad sigue siendo mayor que en la población general. <sup>4</sup>
Grados de gravedad / Estadiaje	La actividad del LES fluctúa en el tiempo, pudiendo estar ausente durante períodos variables y añadir o no daño acumulado en el curso de la enfermedad. Es necesario establecer el grado de actividad y discriminar entre lesión activa y daño: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Actividad: escenario clínico en el que la enfermedad no está adecuadamente controlada. Para su categorización se han utilizado definiciones basadas en los distintos índices de actividad. Los más utilizados han sido el SLEDAI (con diversos puntos de corte) y el BILAG (aparición de un BILAG A o 2 BILAG B).**</li> <li>- Brote: reaparición de actividad clínica en un momento concreto, en un paciente previamente controlado.</li> </ul>

\*\*Se definen en el apartado de variables más adelante.

\*Tabla 1

	Definición	Afección
Manifestaciones menores	Aquellas que, aun afectando a la calidad de vida del paciente, no suponen una amenaza para la vida y no producen un daño irreversible, o secuela relevante	Fatiga Febrícula Artralgias o artritis intermitente Manifestaciones cutáneas Serositis leve
Formas moderadas		Artritis persistente, deformante o erosiva. Lesiones cutáneas graves, extensas o desfigurantes Serositis moderada Trombocitopenia moderada
Formas graves	Afección de órgano mayor, con peligro para la vida y potencial producción de daño crónico con disfunción orgánica importante	Renal relevante (glomerulonefritis proliferativa clase III o IV, microangiopatía trombótica) Neuropsiquiátrica grave (convulsiones, síndrome cerebral orgánico, vasculitis del sistema nervioso central, mielitis transversa, psicosis, etc.) Pulmonar (neumonitis lúpica y hemorragia alveolar) Cardíacas y vasculares graves (hipertensión pulmonar, hipertensión portal, etc.) Cutánea muy grave (lupus ampolloso, paniculitis lúpica desfigurante, etc.) Citopenias graves

**3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias**

La finalidad del tratamiento es conseguir la respuesta clínica completa, entendida como la ausencia de actividad clínica e, idealmente, poder suspender el tratamiento inmunosupresor así

como el tratamiento con corticoides o llegar a una dosis mínima estable aceptable ( $\leq 5$  mg/24 h de prednisona o equivalente). Si esto no se consigue, el objetivo terapéutico será la actividad mínima tolerable. El objetivo terapéutico debe incluir la estabilización de la enfermedad, evitando la aparición de nuevos brotes, la afectación de nuevos órganos y el desarrollo de daño tisular irreversible. No se considera subsidiario de tratamiento al paciente serológicamente activo en ausencia de manifestaciones clínicas.

El tratamiento estándar varía en función de la gravedad de las manifestaciones:

MANIFESTACIONES MENORES	
AINE	Útil en tratamiento de artralgias y pericarditis. Uso en periodos cortos.
Antipalúdicos-hidroxicloroquina	Útil en todos los pacientes con LES que la toleren por su capacidad de prevenir los brotes y aumentar la supervivencia. *Cloroquina: en intolerancia a hidroxicloroquina en manifestaciones cutáneas refractarias.
FORMAS MODERADAS	
Corticoides dosis bajas (< 7,5 mg-10 mg/día de prednisona o equivalente)	Tratamiento estándar. En situaciones agudas usar adyuvante: antipalúdico, inmunosupresor.
Metotrexato (MTX)	Inmunosupresor
Azatioprina (AZA)	Inmunosupresor
Leflunomida	Inmunosupresor
Anticalcineurínicos (ciclosporina)	Inmunosupresor

FORMAS GRAVES	
Corticoides dosis altas (1 mg/kg de prednisona o equivalente)	
Micofenolato de mofetilo (MMF)	-Inmunosupresor -Adyuvante de antimalárico en manifestaciones cutáneas y articulares. -En nefropatía lúpica y manifestaciones refractarias.
Ciclofosfamida (CFM)	Citostático. En manifestaciones orgánicas (nefropatía lúpica) y SNC.

### 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación.

Nombre	Belimumab	Rituximab
Presentación	Polvo perfusión iv 120, 400 mg	Concentrado para solución para perfusión iv 100, 500 mg
Posología	Inicio: 10 mg/kg día 1-14-28 10 mg/kg/día c4 sem x 11 mes	1000 mg a las 0, 2 semanas y retratar en caso de nuevo brote
Indicación aprobada en FT	Tratamiento adyuvante en adultos con LES activo	Fuera de indicación
Efectos adversos	Infecciones bacterianas como bronquitis o cistitis, náuseas y diarrea.	Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, reacciones relacionadas con la perfusión, cefalea y disminución de IgM.

\*No se consideran los otros tratamientos como alternativas sino como tratamientos adyuvantes a belimumab o rituximab.

GENESIS-SEFH	Programa MADRE versión 4.0 Informe Base	Versión:	4.0
		Fecha:	10-12-2012
		Página:	4

#### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA<sup>5</sup>.

##### 4.1 Mecanismo de acción.

Belimumab es un anticuerpo monoclonal humano de IgG1 $\lambda$  que se une específicamente a la forma soluble de la proteína Estimuladora de Linfocitos B humanos (BLyS, también conocido como BAFF y TNFSF13B). Belimumab bloquea la unión de BLyS soluble, un factor de supervivencia de la célula B, a sus receptores en las células B. Belimumab no se une a las células B directamente, pero mediante su unión a BLyS, Belimumab inhibe la supervivencia de las células B, incluyendo células B autorreactivas, y reduce la diferenciación de células B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas.

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 LES.<sup>5</sup>

##### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS: 11/08/2011: Tratamiento adyuvante en adultos con lupus eritematoso sistémico activo con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad a pesar de tratamiento estándar.<sup>5</sup>

EMA: 13/07/2011: Tratamiento adyuvante en adultos con lupus eritematoso sistémico activo con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad a pesar de tratamiento estándar.<sup>5</sup>

FDA: 10/03/2011: Tratamiento en pacientes adultos con LES activo con anticuerpos positivos que estén recibiendo tratamiento estándar<sup>6</sup>.

##### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

###### Posología

La dosis recomendada es 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas. 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 administración

Antes de la perfusión con belimumab puede administrarse premedicación incluyendo un antihistamínico, acompañado o no de un antipirético.

Belimumab debe ser reconstituido y diluido antes de la administración; ésta se hará exclusivamente por perfusión intravenosa durante 1 hora, no debiendo administrarse como bolo intravenoso.

##### 4.4 Utilización en poblaciones especiales.

###### Pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia de belimumab en niños (menores de 18 años). No se dispone de datos.

###### Pacientes de edad avanzada (>65 años)

No se ha establecido la eficacia y seguridad de belimumab en pacientes de edad avanzada. Los datos en pacientes >65 años se limitan a <1,6% de la población de estudio. Por tanto, no se recomienda su uso 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.

###### 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

### **4.5 Farmacocinética.**

#### **Absorción**

Belimumab se administra por perfusión intravenosa. Las concentraciones máximas en suero se observaron generalmente al final de la perfusión, o poco después de la misma.

#### **Distribución**

Belimumab se distribuyó a los tejidos con un volumen global de distribución de 5,29 litros.

#### **Metabolismo**

Belimumab es una proteína cuya vía de metabolización esperada es la degradación a péptidos de pequeño tamaño y a aminoácidos individuales mediante enzimas proteolíticas que se distribuyen ampliamente.

#### **Eliminación**

Las concentraciones en suero disminuyeron 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.

## **5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.**

### **5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada**

Se dispone del informe EPAR de la EMA (2010) y del informe CDER de la FDA (2010).<sup>6,7</sup> En los mismos se describen 1 ensayo fase II (LBSL02) y 2 ensayos pivotaes fase III (BLISS-52 y BLISS-76).<sup>8,9</sup>

### **5.1.b Variables utilizadas en los ensayos**

- **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 de cada órgano está comprendido entre la A y la E; donde la A se corresponde con enfermedad muy activa que requiere altas dosis de corticoides y/o agentes citotóxicos. En el otro extremo, la E: 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 (SRI) 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 (empeoramiento se 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

- **SF-36**: cuestionario de salud.

### 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Se describen a continuación los resultados de los ensayos pivotaes.

**Tabla 3 BLISS-52 (protocolo: HGS1006-C1057)<sup>9</sup>**

<b>El objetivo del ensayo es medir la eficacia, seguridad, tolerabilidad e impacto en la calidad de vida</b>					
-Nº de pacientes: 865 (95% mujeres, 27% caucásicas, media de edad de 36 años, peso 61kg)					
-Diseño: Fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego.					
-Tratamiento grupo activo: belimumab 1mg/kg y 10 mg/kg día 0,14,28 durante 48 semanas					
Tratamiento grupo control: placebo					
-Criterios de inclusión: mayores de 18 años, SLENA-SLEDAI ≥ 6, Ac ANA/antiDNA + (> 30UI/mL 2 veces o título 1:80), régimen de tratamiento estable 30 días antes del inicio					
-Criterios de exclusión: Lupus nefrítico severo, CNS lupus, Abatacept en el último año, ciclofosfamida intravenosa 6 meses antes, uso previo de terapias anti-TNF, tratamiento previo con terapia anti-células B, IG, prednisona a dosis > 100mg/día, plasmaféresis los últimos 3 meses, vacunas atenuadas el último mes					
-Pérdidas: 158 (18%) :1mg/kg-16.6%; 10mg/kg-16.9%; placebo- 21,2%.					
- Localización: Latinoamérica, Asia-Pacífico, Europa del Este					
-Tipo de análisis: intención de tratar modificado					
<b>Resultados</b>					
Variable evaluada en el estudio	Belimumab 1mg/kg 288	Belimumab 10mg/kg 290	Placebo 287**	RAR (IC 95%)	NNT
% de pacientes que alcanzan respuesta (SRI) en la semana 52	51%	58%	44%	RAR1 8%(16%;0%) RAR10 14%(22%;6%)	13 7 (5;17)
- % pacientes con reducción en SELENA-SLEDAI ≥ 4 puntos (semana 52)	53%	58%	46%	RAR1=7%(15%;-1%) RAR10=12%(20%;4%)	NS 8(5;24)
- cambio en PGA (semana 24) media (DE)	-0,39(0,04)	-0,50(0,04)	-0,35(0,04)	Dif de medias 1=-0,04(-0,05;-0,03) 10=-0,15(-0,16;-0,14)	NP
- cambio en SF-36 (semana 24)	3,39(0,53)	3,34(0,55)	3,26(0,54)	Dif de medias 1=0,13(-0,09;1,21) 10=0,08(-1;1,15)	NP NP
- disminución de la dosis de prednisona en 25% o < 7,5mg/día de la semana 40 a la 52	21%	19%	12%	RAR1= 9%(19;-1%) RAR10=7%	NS

NS: no significativo.

NP: no procede el cálculo de NNT al no ser significativa la diferencia del efecto medido entre el grupo de tratamiento y el control.

**Tabla 2. BLISS-76 (protocolo: HGS1006-C1056)<sup>8</sup>**

<b>El objetivo del ensayo es medir la eficacia, seguridad, tolerabilidad e impacto en la calidad de vida</b>					
-Nº de pacientes: 819 (93% mujeres, 68% caucásicas, media de edad de 40 años, peso 73kg)					
-Diseño: Fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego. Estudio de superioridad					
- Randomización 1:1:1 a los 3 tratamientos estratificados por SELENA-SLEDAI (6-9 vs ≥10), proteinuria y raza.					
-Tratamiento grupo activo: belimumab 1mg/kg y 10 mg/kg día 0,14,28 durante 72 semanas					
Tratamiento grupo control: placebo					
-Criterios de inclusión: mayores de 18 años, SELENA-SLEDAI ≥ 6, Ac ANA/antiDNA + (> 30UI/mL 2 veces o título 1:80), régimen de tratamiento estable 30 días antes del inicio.					

-**Criterios de exclusión:** Lupus nefrótico severo, CNS lupus, Abatacept en el último año, ciclofosfamida intravenosa 6 meses antes, uso previo de terapias anti-TNF, tratamiento previo con terapia anti-células B, IG, prednisona a dosis > 100mg/día, plasmaféresis los últimos 3 meses, vacunas atenuadas en el último mes.  
-Pérdidas: 189 (23%): 1mg/kg-26.5%; 10mg/kg-30%; placebo-32%

-Localización: Europa y América del Norte/Central

-Tipo de análisis: intención de tratar modificado en la semana 52 y 76

### Resultados

Variable evaluada en el estudio	Belimumab 1mg/kg (n=271)	Belimumab 10mg/kg (n=273)	Placebo (n=275)**	RAR (IC95%)	NNT (IC 95%)
% pacientes q alcanzan repuesta (SRI) en la semana 52	41%	43%	34 %	RAR 1= 7% (15%;-1%) RAR 10= 9% (18%;1%)	NS 11 (6;77)
- % Pacientes q alcanzan repuesta SRI (semana 76)	39%	39%	32%	RAR1= 7%(15%;-1%) RAR10= 6%(14%;-2%)	NS
- % de pacientes que alcanzan reducción en SELENA- SLEDAI $\geq$ 4 puntos (semana 52)	43%	47%	36%	RAR 1= 7%(15%;-1%) RAR 10= 11% (19%;3%)	NS 9(5;33)
- Media del cambio en PGA (semana 24): media cuadrática (EE)	- 0,48 (0,05)	-0,49(0,06)	-0,49 (0,05)	Dif de medias 1=-0,01(0,002;0,018) 10=0,00(-0,009;0,009)	NP
- cambio en SF-36 (semana 24) media (DE)	6,16(0.75)	5,36(0,72)	5,63(0.74)	Diferencia de medias 1= 0,53(0,405;0,655) P=0,38 10=-0,27(-0,39;-0,147) p= 0,66	NP
- % pacientes con disminución de la dosis de prednisona en 25% desde el basal a < 7,5mg/día de la semana 40 a la 52	19%	17%	13%	RAR1= 7% RAR 10= 4%	NS

Posteriormente, se realizó un análisis post-hoc para identificar factores predictores de respuesta al tratamiento con belimumab en los dos ensayos BLISS.<sup>10</sup>

**Tabla 4. Resultados para selección de pacientes con bajos niveles de complemento/anti-dsADN positivo y SELENA-SLEDAI (puntuación  $\geq$ 10)<sup>21</sup>**

Variable evaluada en el estudio	Belimumab 1 mg/kg N (284)	Belimumab 10 mg/kg N (305)	Placebo N (287)	RAR %	NNT
<b>Variable principal</b>					
Tasa de respuesta SRI (semana 52)%	118 (41,5%)	157 (51,5%)	91 (31,7%)	RAR1=9,8 RAR10=19,8	10 6 (4:9)
Cambios SRI excluyendo complemento/anti-dsDNA %	38,7	46,2	28,9	RAR1=9,8 RAR10 =17,3	10 6
Tasa de respuesta SRI (semana 76)%	36	39,6	27,5	RAR1= 8,5 RAR10= 12,1	NS 8
<b>VARIABLES SECUNDARIAS</b>					
Pacientes con brotes severos (semana 52) %	20,4	19	29,6	RAR1= 9,2 RAR10= 10,6	11 9
Reducción de dosis de prednisona $\geq$ 25% a 7,5 mg/día (semanas 40-52)*%	22,9	18,5	12,1	RAR1=10,7 RAR10= 6,3	9 NS

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 $\pm$ SD***	3,19 $\pm$ 0,6	4,57 $\pm$ 0,59	1,38	0,03	4,76 $\pm$ 0,59	1,56	0,01
Mejora en el índice de fatiga FACIT**** respecto al basal(semana 52)LS $\pm$ SD	1,8 $\pm$ 0,7	4,74 $\pm$ 0,75	2,94	<0,001	4,07 $\pm$ 0,75	2,27	0,004

\*pacientes con dosis de prednisona >7,5 mg/día

\*\* PCS: resumen del componente físico.  
 \*\*\*LS±SD. Mínimos cuadrados ± desviación estándar  
 \*\*\*\*FACIT: evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas

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.

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

### A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

Las características basales de los pacientes incluidos en los estudios fueron muy heterogéneas: el ensayo BLISS 52 se llevó a cabo principalmente en América Latina y Asia, mientras que el BLISS 76 se llevó a cabo en Estados Unidos, Canadá y el Oeste de Europa. La distribución de razas tampoco fue homogénea: la raza afroamericana, que tiene peor pronóstico, representó un 3-4% en BLISS 52 frente a un 14-15% en BLISS 76. Los pacientes presentaron diferente gravedad ya que la actividad basal fue mayor en los pacientes del BLISS 52 (SELENA SLEDAI de 9.75) que en los pacientes del BLISS 76 (9.67). Los pacientes incluidos en los ensayos no estaban a tratamiento con la misma terapia de base: el 48,7% estaban a tratamiento con inmunosupresores frente al 65% que estaban con antimaláricos.

No se diseñaron de manera adecuada para demostrar la eficacia de belimumab en pacientes con peor pronóstico (afectación renal, sistema nervioso central y vasos sanguíneos), ya que los pacientes estudiados tenían afectación principalmente mucocutánea (59%) y musculoesquelética (60%). Son necesarios estudios en pacientes con afectación en órganos vitales (renal, respiratorio, cardiovascular). En 2012 se inició un ensayo en fase III en pacientes con nefritis lúpica (NCT01639339); actualmente se encuentra reclutando pacientes y no se dispondrá de resultados hasta 2019.<sup>11</sup>

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.

### B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

De entre los dos ensayos, el BLISS-76 incluye a un tipo de pacientes que se asemeja más a la población española.

El índice SELENA-SLEDAI no se mide en la práctica habitual. No obstante los criterios de selección de los pacientes son adecuados y el comparador, placebo, es adecuado ya que no hay un tratamiento para los pacientes refractarios a excepción del rituximab (fuera de indicación).

### C. Relevancia clínica de los resultados

#### C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

Existe una falta de consistencia en el efecto dosis-respuesta y falta de significación estadística en el índice SRI en la semana 76. La eficacia de belimumab es moderada en el estudio BLISS 52 respecto a la variable principal aunque parece relevante únicamente para el grupo de pacientes con un alto grado de actividad de LES, siendo el único fármaco dirigido específicamente a esta enfermedad.

De las variables secundarias, en ningún caso resultaron estadísticamente significativas el tiempo hasta un nuevo brote y el cambio en la calidad de vida. A nivel serológico se consiguieron normalizaciones de los niveles de complemento C3 y C4 (variables secundarias) así como



negativización de anti-dsDNA. Los pacientes con belimumab registraron mejora en la calidad de vida (SF-36).<sup>8,9</sup>

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

Se hizo una búsqueda en pubmed utilizando Clinical Queries empleando como término de búsqueda: Belimumab Lupus Erythematosus, Systemic. Se encontró 1 metaanálisis:

Borba et al.<sup>12</sup> publicaron una revisión sistemática evaluando la eficacia y seguridad de terapias biológicas comparadas con placebo en pacientes adultos en tratamiento para LES. Concluyen que belimumab es un tratamiento prometedor para el tratamiento del lupus basándose en el buen perfil de seguridad presentado, a pesar del escaso número de ensayos randomizados incluidos en el metaanálisis. (BLISS52 y BLISS76). Como ya se ha comentado, éstos no pudieron demostrar buenos resultados en la semana 76 a pesar de que a la semana 52 los resultados fueron relativamente buenos.

Rituximab mostró un buen perfil de seguridad, sin embargo no demostró eficacia superior frente a placebo. Además concluyen que otros agentes biológicos como abetimus sodium, ataccept, abatacept, sifalimumab y epratuzumab, tienen un perfil de seguridad satisfactorio para el tratamiento del LES; y en cuanto a eficacia, éstos pueden contribuir a la mejora de la enfermedad. Sin embargo, se necesitan más ensayos clínicos para demostrar la eficacia de estos agentes biológicos en LES.

### 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

#### 5.4.1 Guías de Práctica clínica

- **Consenso SER<sup>13</sup>.**

El panel recomienda la utilización de belimumab en pacientes adultos con LES activo, con autoanticuerpos positivos y alto grado de actividad de la enfermedad a pesar de tratamiento estándar. A día de hoy, los pacientes con manifestaciones clínicas no mayores (como artritis o afectación cutánea) refractarias y con datos analíticos de actividad parecen ser el escenario clínico más adecuado para el uso de este fármaco.

Actualmente, no se puede recomendar el uso de belimumab en pacientes con LES y afectación grave del sistema nervioso central (SNC) y/o nefritis lúpica grave.

- **Guías de Práctica Clínica GEAS-SEMI.** Recomendaciones sobre el uso de belimumab en lupus eritematoso sistémico.<sup>14</sup>  
GEAS (Grupo de Estudio de Enfermedades Autoinmunes)  
SEMI (Sociedad Española de Medicina Interna).

Establece las recomendaciones en la indicación terapéutica, que incluirían tanto la definición de un perfil general de paciente con LES candidato al tratamiento con belimumab, como indicaciones terapéuticas específicas órgano por órgano.

#### 1. Resumen de indicaciones

##### a) *Generales*

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

o por superar la dosis acumulada recomendada.

*b) Específicas (valorar refractariedad)*

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

2. Perfil general del paciente LES candidato a belimumab

*Edad* > 18 años

*Perfil inmunológico* ANA≥1:80 y/o anti-DNA≥30 IU/ml:

- En 2 ocasiones previas
- Al menos un marcador positivo al tratamiento
- Especialmente si además existe hipocomplementemia

*Nivel de actividad* Puntuación mínima SELENA-SLEDAI de 6 (especialmente en el subgrupo con puntuación de al menos 10)

*Tratamiento* a) No respuesta al tratamiento estándar: Necesidad diaria de corticoides ≥ 7,5 + antipalúdico + inmunosupresor  
b) O bien, intolerancia a tratamiento estándar

**5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes**

- NHS (NICE)<sup>15</sup> El informe publicado del NICE no considera que belimumab haya demostrado ser coste efectivo para el NHS como fármaco añadido a la terapia estándar con enfermedad activa, autoanticuerpos positivos y alto grado de enfermedad, comparado con rituximab. Está pendiente de publicarse una actualización en abril de 2015.
- CDEC (Canadian Drug Expert Committee)<sup>16</sup>. Aunque belimumab cuenta con 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 coste incremental ajustado por calidad de vida al año (AVAC) podría ser mayor que el reportado por el fabricante: 112.883 dólares.
- Cochrane: en fase de elaboración de una revisión. Está publicado el protocolo de la misma en julio de 2013.<sup>17</sup>

**6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.****6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos<sup>7</sup>**

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 se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy frecuentes > 1/10  
Frecuentes  $\geq 1/100$  a <1/10  
Poco frecuentes  $\geq 1/1.000$  a <1/100  
Raras >1/10.000 a <1/1.000

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

Advertencia Seguridad Post-Comercialización:

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.

## 6.2 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<sup>18</sup>**

-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  $\geq$ 18 años, diagnosticados con LES (criterios ACR), enfermedad activa (Índice SELENA-SLEDAI  $\geq$ 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% perdidas) y 296 continuaron tratamiento a largo plazo (14% perdidas). Posteriores pérdidas entre el 2º y 4º año estuvieron en el rango de 2 a 4%.

### Resultados

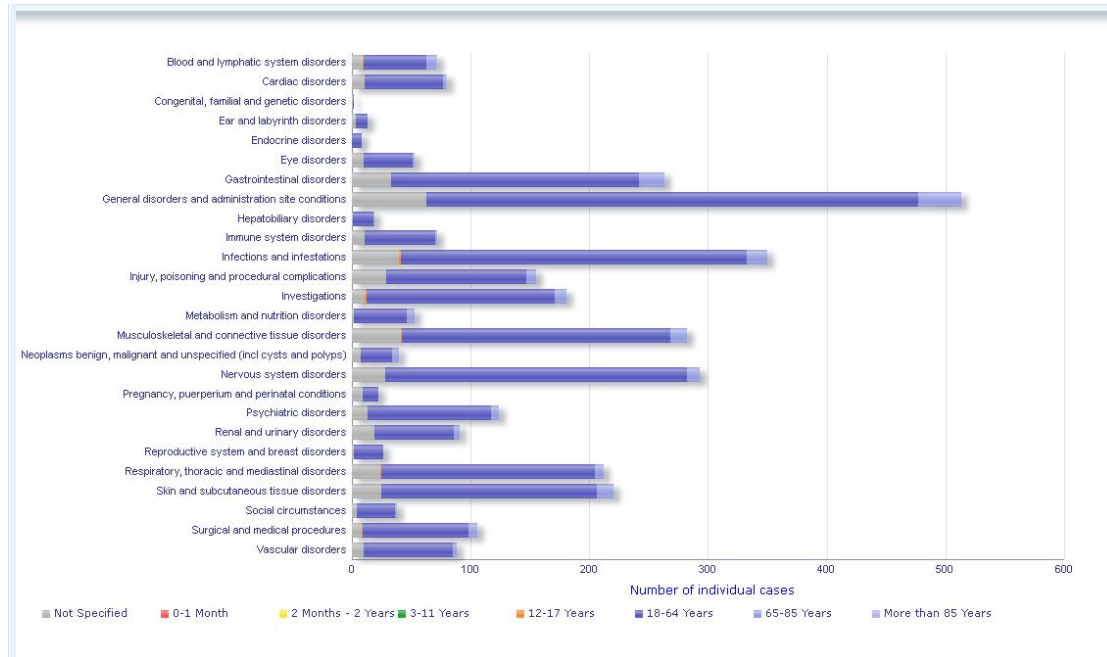
El acontecimiento adverso más frecuente observado en el periodo de 4 años fueron las infecciones, con predominio de infecciones del tracto respiratorio, artralgia, dolor de cabeza, fatiga y náuseas.

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 (0.34/100 pacientes (95% CI 0.09-0.88))

## 6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No hay alertas de seguridad de la AEMPS de belimumab EMA hasta febrero de 2015: se han notificado 1.009 reacciones adversas:



#### 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

##### **Pacientes de edad avanzada (>65 años)**

No se ha establecido la eficacia y seguridad de belimumab en pacientes de edad avanzada. Los datos en pacientes >65 años se limitan a <1,6% de la población de estudio. Por tanto, no se recomienda su uso en pacientes de edad avanzada a menos que los beneficios esperados superen los riesgos.

##### **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 en pacientes con insuficiencia hepática. Es poco probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran un ajuste de dosis.

##### **Población pediátrica**

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

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

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

##### **Embarazo**

Existen datos limitados relativos al uso de belimumab en mujeres embarazadas. 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 durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario.

**Lactancia**

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

**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.

**7. AREA ECONÓMICA****7.1 Coste tratamiento. Coste incremental**

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	medicamento		
	RITUXIMAB* Mabthera®	BELIMUMAB Benlysta®*	
<b>Precio unitario</b>	1.091 (500mg)	484 (vial 400mg) 146 (vial 120mg)	
<b>Posología</b>	1000mg x 2 (por brote). Dosis repetible a las 24 semanas.	10mg/kg 14/año (1er) 12/año	1mg/kg 14/año (1er) 12/año
<b>Coste tratamiento completo o tratamiento/año</b>	4.364 por brote 8.728 € (Si se repite dosis en el año)	12.908 €**(1er) 11.064 €	2.044 *** 1.752 €
<b>Costes asociados a</b>	249€/infusión 498-996	249€/infusión 3.486 (1er año) 2.988	249€/infusión 3.486 (1er año) 2.988
<b>Coste global o coste global tratamiento/año</b>	4.862€/brote**** 9.724€ al año	16.394 € (1er) 14.052 €	5.530 (1er) 4.740
<b>Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia</b>	-	6.670 € (1er año) 4.328 €	-4.194 € (1er año) -4.984 €

\*descuento 7,5% e IVA 4%  
El coste de cada infusión intravenosa en hospital de día, para rituximab (según la base de datos SOIKOS 249 € por infusión)<sup>19</sup>.

\*\*se supone un peso de un paciente de 70 kg, por lo que utiliza un vial de 400mg y 3 de 120mg

\*\*\*Se supone un peso de 70 kg por lo que se utiliza 1 vial de 120 mg.

\*\*\*\*Para calcular el coste incremental se tiene en cuenta dos administraciones de rituximab al año.

**7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados**

Se dispone de un estudio farmacoeconómico publicado que compara coste-efectividad de belimumab asociado a la terapia estándar frente a la terapia estándar sola. Éste concluye que belimumab previene los brotes y resulta coste efectivo en pacientes con lupus sistémico y alto grado de actividad pese al tratamiento estándar<sup>20</sup>.

Además existe una evaluación farmacoeconómica que el Laboratorio ha presentado a las Agencias de Evaluación. En ella se estima el coste 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. El NICE también analiza estos datos y describe un coste eficacia incremental de 65.530 libras por QUALY. Según el NICE el coste mínimo por QUALY es de 68.766 libras y varía en función de los datos de eficacia así como de los costes de enfermería y hospital de día.<sup>15</sup>

### 7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)*	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
BLISS 76	Principal Belimumab 10mg/kg	% pacientes que alcanzan respuesta en la semana 52 (SRI)	placebo	11 (6;59)	16.394 €	180.334 (98.364 967.246)
BLISS 52	Principal Belimumab 10mg/kg	% pacientes que alcanzan respuesta en la semana 52 (SRI)	placebo	7 (5;17)	16.394 €	114.758 (81.970 278.698)
POST HOC	Slena-sledai>10 10mg/kg	% pacientes que alcanzan respuesta en la semana 52 (SRI)	placebo	5(3;9)	16.394 €	81.970 (49.182 147.546)
	Slena-sledai>10 1mg/Kg	% pacientes que alcanzan respuesta en la semana 52 (SRI)	placebo	6(4;16)	5.530 €	33.180 (22.120 88.480)

Interpretación: Según los datos de eficacia del ensayo BLISS 76, para que un paciente alcance una respuesta SRI adecuada en la semana 52, el coste adicional estimado es de 180.334 €, aunque también es compatible con un CEI de 98.364 € y 1.262.338€.

Otros subgrupos de interés son los pacientes con mayor SLENA-SLEDAI ya que responden mejor; en el subgrupo SELENA SLEDAI> 10, para que un paciente alcance una respuesta SRI adecuada en la semana 52, el coste adicional estimado es de 81.970 €.

Se han realizado los cálculos para la dosis de 1mg/kg ya que no hay diferencias estadísticamente significativas entre la dosis de 10 y 1 mg/kg.

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

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
40	16.394	11	655.760	3,6
20	16.394	5	327.880	4

El número de pacientes anuales es muy difícil de calcular; si se parte de los datos de prevalencia de LES en España, 9 pacientes por cada 10.000 personas, y una incidencia de 2 nuevos casos por cada 100.000/habitantes-año<sup>14</sup>, tendríamos para Asturias (1.000.000 habitantes) a 900 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 40 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 20.<sup>2, 21, 10</sup>

## 9. AREA DE CONCLUSIONES

- Belimumab es el primer anticuerpo monoclonal con indicación en adultos con LES.
- Belimumab cuenta con 2 ensayos clínicos en fase III (BLISS 52 y BLISS 76, de 52 y 76 semanas de duración respectivamente) a dosis de 1mg/kg y 10mg/kg, en los que se han incluido pacientes con LES de distintas afectaciones, aunque excluidas las más graves: renales y del sistema nervioso central, con lo que se desconoce la eficacia en dichas situaciones clínicas y la ficha técnica no recomienda la utilización en estos casos.

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 estadísticamente significativas.

A nivel serológico se consiguieron normalizaciones de los niveles de complemento C3 y C4 (variables secundarias) así como negativización de anti-dsDNA. Los pacientes con belimumab registraron mejora en la calidad de vida (SF-36).<sup>8,9</sup>

Debido a la heterogeneidad observada entre los pacientes incluidos en los EC (dosis de esteroides, raza, localización geográfica) y diferentes estados de gravedad, se realizó un análisis post-hoc consiguiendo resultados más favorables de belimumab frente a placebo en pacientes con mayor actividad de la enfermedad (bajos niveles de complemento, anti-dsADN positivo y SELENA-SLEDAI puntuación  $\geq 10$ ). 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 10 mg/kg comparada con placebo no consigue de forma estadísticamente significativa reducir la dosis de corticoides.

El diseño de los EC no permite conocer la eficacia del fármaco frente a otras alternativas, al haberse añadido a terapia estándar y controlarse con placebo.

- En cuanto a seguridad, los eventos adversos descritos con mayor frecuencia fueron náuseas, diarreas e infecciones bacterianas como bronquitis o/y cistitis.

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. Los pacientes deben continuar bajo supervisión médica durante varias horas, al menos tras la administración de las dos primeras perfusiones, teniendo en cuenta la posibilidad de aparición de una reacción de inicio tardío.

La EMA ha recogido, mediante la notificación de sospechas de reacciones adversas (tras la comercialización del fármaco), como efectos adversos más frecuentes: aquellos relacionados con la administración, de tipo infeccioso, afectación del Sistema Nervioso Central, sistema musculoesquelético y trastornos gastrointestinales.

- Su efectividad es reducida y sólo ha demostrado una eficacia aceptable tras el reanálisis de los datos. Faltan estudios que comparen este fármaco con rituximab. 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 es de 1.7 veces el de rituximab (la única alternativa, aunque fuera de ficha técnica).

## **9.2 Decisión**

## **9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)**

## **9.4 Plan de seguimiento**

Identificar sistemas de definición del uso restringido a través de sistemas de prescripción, validación y dispensación.



## 10. BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, Olivé A, Martínez-Fernández C, et al. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Reumatología Clínica*. 2013 Sep;9(5):281–96.
- <sup>2</sup> Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Galindo-Izquierdo M, Loza E, García de Yébenes MJ, et al. Registro nacional de pacientes con lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología: objetivos y metodología. *Reumatología Clínica*. 2014 Jan;10(1):17–24.
- <sup>3</sup> Estudio EPISER. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. Sociedad Española de Reumatología (Monografía). Ed. Merck, Sharp & Dohme, España. 2001.
- <sup>4</sup> Guía Fisterra. Lupus Eritematoso Sistémico. Fecha de la última revisión: 23/12/2014
- <sup>5</sup> European Medicines Agency. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/002015/WC500110150.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002015/WC500110150.pdf). Último acceso: 10/03/2015
- <sup>6</sup> Food & Drug Administration. Center for Drug Evaluation & Research. Briefing Document for the Arthritis Advisory Committee Meeting. 2010. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM233579.pdf>. Último acceso: 10/03/2015.
- <sup>7</sup> European Medicines Agency. Informe EPAR. 2011; Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/002015/WC500110152.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002015/WC500110152.pdf). Último acceso: 10/03/2015.
- <sup>8</sup> Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzova D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011 Dec;63(12):3918-3930.
- <sup>9</sup> Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Feb 26;377(9767):721–31.
- <sup>10</sup> Van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, Roth DA, Ji BN, Kleoudis CS, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug;71(8):1343–9.
- <sup>11</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01639339> . Último acceso: 2015.
- <sup>12</sup> Borba HHL, Wiens A, de Souza TT, Correr CJ, Pontarolo R. Efficacy and safety of biologic therapies for systemic lupus erythematosus treatment: systematic review and meta-analysis. *BioDrugs*. 2014 Apr;28(2):211–28.
- <sup>13</sup> Calvo-Alén J<sup>1</sup>, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, Olivé A, Martínez-Fernández C, Martínez-Taboada V, Luis Marenco J, Loza E, López-Longo J, Gómez-Reino JJ, Galindo-Izquierdo M, Fernández-Nebro A, Cuadrado MJ, Aguirre-Zamorano MÁ, Zea-Mendoza A, Rúa-Figueroa I; Sociedad Española de Reumatología. SER consensus statement on the use of biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin*. 2013 Sep-Oct;9(5):281-96. doi: 10.1016/j.reuma.2013.04.001. Epub 2013 Jul 17.
- <sup>14</sup> Ramos-Casals M, Ruiz-Irastorza G, Jiménez-Alonso J, Khamashta MA, Comité de Consenso sobre el uso de belimumab, Grupo de Trabajo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). [Recommendations on the use of belimumab in systemic lupus erythematosus. GEAS-SEMI Clinical Practice Guide]. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2013 Feb;213(1):42–58.
- <sup>15</sup> National Institute For Health And Clinical Excellence Final Appraisal Determination belimumab For The Treatment Of Active Autoantibody-Positive Systemic Lupus Erythematosus: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13307/59022/59022.pdf> Último acceso. Marzo 2015
- <sup>16</sup> belimumab. CDEC Final Recommendation. Disponible en: [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Benlysta\\_April-27-12\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Benlysta_April-27-12_e.pdf)
- <sup>17</sup> Singh JA, Noorbaloochi S, Tucker MD. Belimumab for systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 1996. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010668/abstract>
- <sup>18</sup> Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, McKay JD, Lisse JR, Aranow C, et al. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Oct;64(10):3364–73.
- <sup>19</sup> Informe Belimumab en Tratamiento de lupus eritematoso sistémico activo refractario. (Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón) Junio 2013. .
- <sup>20</sup> Specchia ML, de Waure C, Gualano MR, Doria A, Turchetti G, Pippo L, et al. Health technology assessment of belimumab: a new monoclonal antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Biomed Res Int*. 2014;2014:704207.
- <sup>21</sup> Informe BELIMUMAB Lupus eritematoso sistémico Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía 09/11/2012