



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS  
MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO



OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SALUD

INFORME DE EVALUACIÓN

|   |   |
|---|---|
| Principio activo:                       | <b>BELIMUMAB</b>  |
| Nombre comercial:                       | Benlysta (GlaxoSmithKline)  |
| Presentaciones:                         | 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión                 |
| Precio: (PVL -7,5% + IVA):              | 120 mg: 145,59 €; 400 mg: 484,38 €  |
| Condiciones de conservación:            | En nevera (entre 2°C y 8°C), protegido de la luz                                    |
| Condiciones de dispensación:            | Uso Hospitalario  |
| Procedimiento de autorización:          | Centralizado EMA  |
| Fecha de autorización:                  | Septiembre 2011   |
| Código ATC:                             | L04AA26; Inmunosupresores selectivos  |
| Excipientes de declaración obligatoria: | Ácido cítrico monohidrato (E330), Citrato de sodio (E331), Sacarosa, polisorbato 80 |

## INTRODUCCIÓN<sup>1-4</sup>

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica de base autoinmune de carácter multiorgánico. La incidencia y prevalencia del LES varían en función del área geográfica y de la etnia analizada. En España se estima una prevalencia de cerca de un caso por cada 2.000 personas y una incidencia de 2 nuevos casos por cada 100.000 habitantes/año. Nueve de cada diez pacientes afectados son mujeres, en su mayoría en edad fértil al comienzo de la enfermedad, que cursa con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. La mayoría de pacientes siguen una evolución fluctuante en forma de brotes o exacerbaciones intercalados con períodos de inactividad. La enfermedad es capaz de impactar muy negativamente en la calidad de vida del paciente y de comprometer de forma grave la vida, produciendo alteraciones irreversibles de órganos vitales. Es precisamente este daño orgánico el principal factor pronóstico del LES, con un importante efecto sobre la supervivencia. Hay que destacar que, si bien está producido por el propio lupus en muchas ocasiones, en otras puede ser el resultado de los tratamientos empleados para controlar la enfermedad.

Si bien existen diversas escalas que cuantifican la actividad del LES (SLEDAI/SLEDAI-2k, ECLAM, LAI, SIS, SLAM, BILAG), en la práctica clínica diaria es la valoración global del médico la que establece la situación clínica de la enfermedad. La valoración se basa en la anamnesis, el examen físico y las pruebas de laboratorio, entre las que destacan los niveles de C3 y C4, los anticuerpos anti-DNA, el recuento linfocitario, el sedimento urinario y la presencia de proteinuria.

El LES carece en la actualidad de un tratamiento etiológico o curativo definitivo, por lo que existe una gran variabilidad terapéutica entre los diferentes centros y especialistas. Suelen tratarse más las distintas manifestaciones clínicas de forma específica que no la propia enfermedad de forma general. El objetivo del tratamiento es evitar en lo posible los brotes de actividad, pero debe intentarse sobre todo prevenir el daño orgánico irreversible. Es por ello que hay que guardar un delicado equilibrio entre la eficacia y la toxicidad de los medicamentos empleados.

La hidroxiclороquina se considera actualmente el tratamiento de base del LES, por sus efectos beneficiosos sobre la actividad de la enfermedad, el daño crónico y las trombosis, que, unidos a su baja toxicidad, contribuyen a la reducción de mortalidad observada entre los pacientes con lupus tratados con antipalúdicos. De los glucocorticoides, que han sido durante décadas el pilar fundamental en el tratamiento del LES, sabemos hoy que tienen un enorme impacto negativo

en tratamientos a largo plazo, por lo que deben ser empleados de forma restrictiva en periodos de actividad y nunca utilizados a altas dosis de forma mantenida. Los diferentes inmunosupresores (ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, micofenolato de mofetilo) son muy útiles en manifestaciones graves de la enfermedad y como ahorradores de corticoides.

Con las diferentes combinaciones de medicamentos de los que ya disponemos, y empleados por clínicos con experiencia, somos capaces de conseguir un adecuado control de la enfermedad de más del 80% de los pacientes. Sin embargo, existen individuos refractarios al tratamiento convencional y otros que sufren los efectos adversos de los diferentes fármacos. Es por ello que persiste la necesidad de compuestos más potentes y selectivos, que nos permitan tratar a pacientes resistentes sin un incremento desmesurado de la toxicidad.

Los tratamientos biológicos tienen como objetivo la modulación de un determinado mecanismo molecular implicado en la etiopatogenia de la enfermedad autoinmune de base, al tiempo que se intenta respetar al máximo posible el resto de las funciones inmunitarias del individuo. El rituximab se usa desde hace más de 10 años como terapia de rescate en el lupus, sin embargo, los dos ensayos clínicos llevados a cabo (EXPLORER<sup>2</sup> y LUNAR<sup>3</sup>), no consiguieron, fundamentalmente por problemas de diseño, mostrar superioridad frente a tratamiento convencional. Un meta-análisis posterior realizado por Lan y col<sup>4</sup> sí muestra resultados favorables de rituximab con superioridad estadística en LES. Por ello, rituximab continúa utilizándose en el lupus en indicación fuera de ficha técnica.

Más recientemente, la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han aprobado el uso de belimumab, para su uso específico en el LES. Este es el primer agente biológico con indicación específica para lupus, y el primer medicamento aprobado para esta enfermedad en los últimos 40 años.

## **INDICACIONES APROBADAS <sup>5</sup>**

AEMyPS (08/09/11) y EMA (05/09/11):

tratamiento adyuvante en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (p.e. anti-DNA positivo y bajo nivel de complemento) a pesar del tratamiento estándar.

## **CONTRAINDICACIONES <sup>5</sup>**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

## **MECANISMO DE ACCIÓN <sup>5</sup>**

Belimumab es un anticuerpo monoclonal humano 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. 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 LES.

## **FARMACOCINÉTICA <sup>5</sup>**

La concentración máxima en suero se observó al final de la perfusión, o poco después de la misma y fue de 313  $\mu$ g/ml (rango: 173-573  $\mu$ g/ml). El volumen de distribución es de 5,29 l.

La metabolización esperada, por ser una proteína, es la degradación a péptidos de pequeño tamaño y a aminoácidos.

Vida media de distribución de 1,75 días y semivida de eliminación de 19,4 días. El aclaramiento sistémico fue de 215 ml/día (rango: 69-622 ml/día).

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN <sup>5</sup>

La dosis recomendada es de 10 mg por kilogramo de peso corporal. Las tres primeras dosis se administran con intervalos quincenales y, posteriormente, una vez cada cuatro semanas.

Se reconstituye el vial con agua para inyectable, posteriormente se diluye con NaCl 0,9% (incompatible con glucosado al 5%). El tiempo desde la reconstitución hasta completar la perfusión no debe superar 8 horas.

No se han observado incompatibilidades con bolsas de polivinilcloruro y poliolefina. No hay estudios de compatibilidad sobre la administración conjunta con otros agentes.

Se administra mediante perfusión intravenosa durante un periodo de una hora. La velocidad de perfusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción relacionada con la perfusión.

Para reducir el riesgo de reacciones de hipersensibilidad aguda de aparición tardía, los pacientes deben continuar bajo supervisión clínica durante un periodo prolongado (varias horas), al menos, tras la administración de las dos primeras perfusiones.

Debe considerarse la interrupción de belimumab si no hay mejoría en el control de la enfermedad tras 6 meses de tratamiento.

## EFICACIA CLÍNICA <sup>6-12</sup>

Los objetivos de los ensayos clínicos (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 un ensayo fase II LBSL02 y dos EC fase III BLISS-52 y BLISS-76. Se realizó un análisis *post hoc* a partir de los resultados de los ensayos de Fase III para analizar los factores predictores de la respuesta al tratamiento con belimumab.

## ESTUDIOS PIVOTALES (BLISS-52 Y BLISS-76) <sup>7,8</sup>

Los diseños de BLISS-52 Y BLISS-76 son similares, siendo el primero de 52 semanas de duración y el segundo de 76 semanas. Ambos fueron ensayos clínicos fase III, pivotaes, de diseño aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico. BLISS-52 se realizó en Latinoamérica (~50% de los pacientes), Asia (~40%) y Europa del este (~10%) y BLISS-76 en Norteamérica y Europa. Los criterios de inclusión fueron pacientes diagnosticados de LES con enfermedad activa (SELENA-SLEDAI  $\geq 6$ ) y en tratamiento estable con prednisona sola o en combinación con AINE, antimaláricos y/o inmunosupresores. Cabe destacar que se excluyeron aquellos pacientes con nefritis lúpica grave o lupus del SNC activo. Todos los pacientes además podían recibir el mejor cuidado, con algunas restricciones. Los pacientes que requerían cambios de medicación que no cumplían el protocolo fueron considerados como fallos.

A pesar del diseño similar de BLISS-52 y BLISS-76, hay algunas diferencias entre las características basales de la población en términos de geografía y origen étnico, edad media, duración de la enfermedad, algunos órganos afectados (por ejemplo, afectación renal 14% vs 7%, respectivamente) y la medicación basal.

Los pacientes se aleatorizaron 1:1:1 a recibir placebo, belimumab 1mg/kg o 10mg/kg. Los tratamientos se administraron en una fase de inducción: día 0, 14, 28; y posteriormente cada 4 semanas. Se estratificaron según SELENA-SLEDAI (6-9 vs  $\geq 10$ ), proteinuria (<2g/24h vs  $\geq 2$ g/24h) y origen étnico. La población ITT de BLISS-52 fue de 865 pacientes y de BLISS-76 de 819 pacientes.

La variable principal en ambos EC fue el porcentaje de respondedores en la semana 52 basado en el **Índice de respuesta de LES (SRI) (ver anexo)**, índice no utilizado en la práctica clínica ni utilizado en ensayos clínicos realizados anteriormente en esta patología, y se define por:

(1) una reducción del valor inicial  $\geq 4$  puntos en la escala SELENA SLEDAI (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) (aumento < 0,30 puntos del basal);
- (3) ninguna puntuación nueva BILAG A de órganos principales y no más de 1 nuevo BILAG B.

Las variables secundarias principales comunes a ambos EC fueron: % pacientes con reducción  $\geq 4$  pts SELENA-SLEDAI en semana 52, cambio medio en PGA en la semana 24, cambio medio en el componente físico del cuestionario de calidad de vida de SF-36 en semana 24 y % pacientes con reducción de dosis de prednisona  $\geq 25\%$  de la basal a  $\leq 7,5\text{mg/día}$  durante la semana 40-52.

## Resultados

Los pacientes con belimumab obtienen significativamente mejores resultados en la variable principal SRI en la semana 52 (BLISS-52 con ambas dosis y BLISS-76 con 10mg/kg).

Los tres componentes de la variable principal SRI en el estudio BLISS-52 tienen diferencias significativas frente a placebo con ambas dosis de belimumab (excepto 1mg/kg en no nuevos BILAG A o 2B). Sin embargo, el efecto conseguido en BLISS-76 fue principalmente debido a una mayor sensibilidad de los resultados de actividad de la enfermedad (SELENA-SLEDAI), sin traducirse en una mejora de las otras dos variables (en no empeoramiento de BILAG y no empeoramiento de PGA) y con un cuestionable efecto dosis/respuesta (no son significativas para 10mg/kg y sí para 1mg/kg).

Respecto a la duración del efecto, en la semana 76 al evaluar el SRI no se encontraron diferencias significativas respecto a placebo. Se reanalizaron los datos modificando el SRI para seleccionar aquellos pacientes en los que SELENA-SLEDAI sufría una reducción  $\geq 6$  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).

La actividad de la enfermedad medida como **reducción  $\geq 4$  pts SELENA-SLEDAI en la semana 52** evaluada en la población de BLISS-52 fue significativamente superior a placebo para ambas dosis de belimumab, mientras que en BLISS-76 únicamente para 10 mg/Kg. Por otro lado, esta misma variable analizada en la **semana 76** solo presentó superioridad a placebo con la dosis de 1mg/kg.

Respecto a otras variables secundarias mayores, el **cambio medio en evaluación global del médico (PGA) en la semana 24** únicamente tuvo diferencias significativas con la dosis de 10mg/kg en la población BLISS-52. En relación a la calidad de vida, no se confirma una **mejoría en el componente físico de SF-36** en la semana 24, pero sí en la semana 52 (ambas dosis en BLISS-52, únicamente con 1mg/kg en BLISS-76). Al evaluar el **uso de corticoides**, la reducción establecida como variable secundaria mayor en ambos estudios alcanzó diferencias significativas solo con la dosis de 1mg/kg en la población BLISS-52. Sin embargo, en la semana 64-76 no se detectaron diferencias frente a placebo.

Los pacientes tratados con belimumab consiguen una mayor estabilización de la enfermedad (**no empeoramiento de PGA y/o no empeoramiento de BILAG**), habiendo discrepancias entre los estudios sobre la dosis de belimumab significativamente mejor (por ejemplo, en BLISS-76 solo se consigue con la dosis de 1mg/kg). La **tasa de brotes graves** se ve reducida con belimumab, pero en función del estudio se obtiene la significación con una dosis de belimumab diferente: en BLISS-76 no es significativa para la dosis de 10mg/kg y sí para 1mg/kg mientras que en BLISS-52 sólo es significativa para la dosis de 1mg/kg y no lo es para la de 10mg/kg. La **normalización serológica** se consigue tanto en la semana 52 como en la 76 en los pacientes tratados con belimumab 10mg/kg.

## Consideraciones sobre la eficacia en los estudios BLISS-52 y BLISS-76

Debido a la complejidad del LES podría considerarse adecuado utilizar una variable compuesta para valorar correctamente la actividad de la enfermedad. Sobre las mínimas diferencias clínicamente importantes para los índices evaluados hay datos limitados, pero el comité europeo los consideró adecuados. Sin embargo, la interpretación clínica de los resultados es, cuando menos, compleja.

El desequilibrio en los fallos de medicación por grupos (cambios de medicación que no cumplían el protocolo) no tuvo impacto en la tasa de respuesta.

Las características basales se estratificaron según tres variables, pero se desconoce si había diferencias significativas dentro de cada estudio en el amplio abanico de características. Si comparamos las de ambos EC se observa que fueron heterogéneas, lo que podría explicar las diferencias en los resultados de algunas variables en función del EC. Hubo diferencias en términos de geografía y origen étnico (se sabe que la población afroamericana presenta peor pronóstico de la enfermedad: 3-4% BLISS-52 vs. 14-15% BLISS-76), edad media, duración de la enfermedad, algunos órganos afectados (por ejemplo afectación renal 14% vs. 7% respectivamente).

El tratamiento de base puede ser una limitación de la aplicabilidad práctica, debido a la gran variabilidad de terapias, que depende tanto del médico como del hospital: 42% vs. 55% con inmunosupresores, dosis media de prednisona de 13mg/día vs. 9mg/día, 70% vs. 46% de los pacientes con más de 7,5mg/día de prednisona, 64% vs. 61% con antipalúdicos. En ninguno de los dos ensayos se especifica el porcentaje de pacientes que recibían tratamiento combinado con prednisona, hidroxicloroquina e inmunosupresores. En cualquier caso, llama la atención el alto porcentaje de participantes sin antipalúdicos y, sobre todo, sin inmunosupresores, considerando que se trata de pacientes con un SELENA-SLEDAI  $\geq 6$ , lo que refleja una actividad lúpica al menos moderada. Se puede afirmar, por tanto, que muchos pacientes incluidos en ambos estudios estaban recibiendo un tratamiento subóptimo en el momento de ser aleatorizados.

El efecto de belimumab se ha demostrado en pacientes estudiados con afectación principalmente mucocutánea y musculoesquelética. Se excluyeron los pacientes con afectaciones más serias, como nefritis grave o afectación activa del SNC, ya que estos pacientes requieren un inicio rápido y un tratamiento bien establecido para controlar la actividad. Según la EMA, el efecto de belimumab solo se ha demostrado en pacientes con afectación mucocutánea, musculoesquelética, vasculítica y hematológica.

Aunque ambos EC lograron una mayor tasa de respuestas con belimumab 10mg/kg, en general los resultados de BLISS-76 son menos convincentes, siendo más robustas las diferencias de los resultados entre belimumab y placebo en BLISS-52. En cualquier caso, llama la atención la baja tasa de respuesta en la semana 52, por debajo del 60% en todos los brazos de ambos estudios; es decir, al menos el 40% de los pacientes tratados con diferentes combinaciones de prednisona, hidroxicloroquina, inmunosupresores y belimumab, continuaban activos al cabo de un año de tratamiento. Este comportamiento no es el esperable en los pacientes de nuestro entorno.

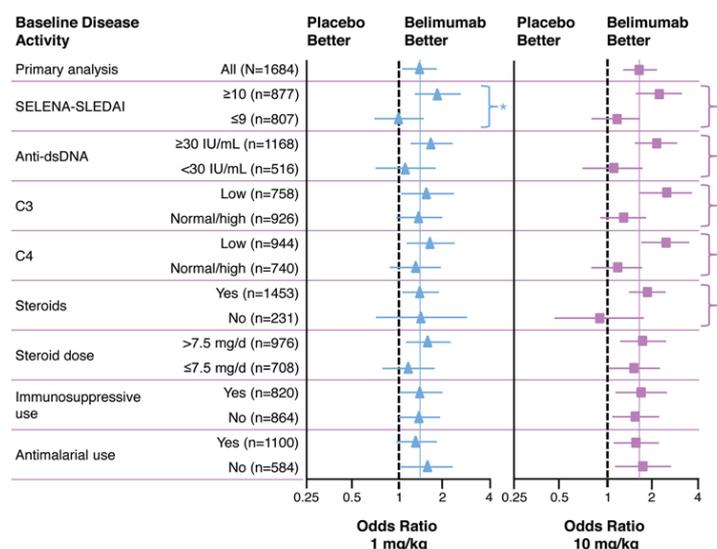
En definitiva, consideraciones raciales, terapéuticas y de evolución clínica hacen difícil la generalización de los resultados de los ensayos BLISS-52 y BLISS-76 a los pacientes con lupus atendidos en los hospitales de Osakidetza.

## **ANÁLISIS POST HOC** <sup>9,10,11</sup>

### **Alta actividad de la enfermedad como predictor de la respuesta** <sup>9</sup>

Estudio post-hoc donde se fusionan los resultados de BLISS 52 y 76 (1.684 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 basal de la enfermedad (índice SELENA-SLEDAI  $\geq 10$ , bajos niveles de complemento, anti-DNA positivo  $\geq 30$ iu/ml o tratamiento con corticoides) tuvieron significativamente una mayor respuesta a la terapia con belimumab frente a aquellos sin estas características. Este mayor beneficio fue más marcado con 10 mg/Kg vs 1 mg/Kg, lo que sugiere que es un efecto dosis-dependiente.



OR para SRI según los diferentes subgrupos de pacientes.  
 \* Interacción  $p < 0,1$

En el análisis de subgrupos se observaron diferencias significativas  $p < 0,10^*$  en algunas variables. 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). El análisis multivariante identificó indicadores de alta actividad como predictores de respuesta: pacientes con **bajos niveles de complemento (C3 o C4) + anti-DNA positivo** (52% de los pacientes) y pacientes con **SELENA-SLEDAI  $\geq 10$**  (52,1% de los pacientes). Un 65,5% de los pacientes con bajos niveles de complemento/ anti-DNA positivo tenían SELENA-SLEDAI  $\geq 10$ .

• Resultados de eficacia respecto a placebo en el **subgrupo con bajos niveles de complemento/ anti-DNA positivo** (datos agrupados BLISS-52 y BLISS-76):

- Muestran diferencias significativas en el **SRI en la semana 52** a favor de belimumab tanto a 1mg/kg (NNT=11) como a 10mg/kg (NNT=5). A diferencia de la población general, SRI a las **76 semanas** sí que fue superior con belimumab 10mg/kg (NNT=8). Con la exclusión de los componentes serológicos en el SRI se confirmó el beneficio, con lo cual, éste no se debe exclusivamente a la resolución de la actividad serológica.
- Con ambas dosis se consigue una disminución significativa de los **brotos graves en 52 semanas** (1mg/kg NNT=11 y 10mg/kg NNT=10).
- Es variable e incierto el efecto de belimumab sobre la dosis de corticoides, no demostrándose un ahorro de corticoides con la dosis de belimumab aprobada en ficha técnica.
- La calidad de vida según el **componente físico de SF-36** y el **índice de fatiga FACIT (variable no contemplada en los estudios publicados BLISS-52 ni BLISS-76)** respecto al basal (**semana 52**) fue significativamente mejor para ambas dosis de belimumab.

**Efectos de belimumab sobre órganos específicos (datos agrupados BLISS) <sup>10,11</sup>**

Al evaluar según BILAG la semana 52 las mejoras significativas eran principalmente músculo-esqueléticas y mucocutáneas. Únicamente se alcanzaron mejoras significativas en vasculitis con la dosis de 10 mg/kg.

Al evaluar según SELENA-SLEDAI significativamente más pacientes obtuvieron mejoras musculoesqueléticas (1mg/kg), mucocutáneas (10mg/kg), vasculares (10mg/kg) y del componente inmunológico (1mg/kg y 10mg/kg). Estas mejoras se debieron principalmente al componente de artritis, rash, anti-DNA, bajo complemento y vasculitis (solo con 1mg/kg). Los resultados son parecidos al analizarlos en el subgrupo de pacientes con alta actividad serológica basal.

Se realizó un análisis post-hoc (BLISS) en pacientes con afectación renal basal para evaluar el efecto a las 52 semanas en los parámetros renales. Belimumab sólo fue superior a placebo en

la normalización serológica y para la mejoría de SELENA-SLEDAI renal en el grupo de tratamiento basal con micofenolato de mofetilo.

## FUENTES SECUNDARIAS

### -Guías de Práctica Clínica <sup>1</sup>

La Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Medicina Interna establece unas recomendaciones sobre el uso de belimumab en LES. De forma más específica, las recomendaciones incluyen tanto un perfil general como las indicaciones terapéuticas específicas órgano por órgano.

#### A) Generales:

- >18 años.
- ANA  $\geq$ 1:80 y/o anti-DNA  $\geq$ 30 IU/ml (al menos un marcador positivo al tratamiento en 2 ocasiones previas) y especial atención si además hipocomplementemia.
- Enfermedad activa (SELENA-SLEDAI  $\geq$  6, especialmente en el subgrupo  $\geq$  10).
- Ausencia de respuesta tras al menos 3 meses de tratamiento que incluya un antipalúdico, prednisona y al menos un inmunodepresor a dosis adecuada.
- Necesidad de prednisona a dosis de mantenimiento igual o superior a 7,5 mg/día para mantener la remisión, a pesar de antipalúdicos y al menos un inmunosupresor.
- Contraindicación para la utilización de los inmunosupresores (toxicidad o superación de la dosis acumulada recomendada).

B) Específicas (*valorar la refractariedad según la Guía Clínica GEAS-SEMI*): 1. Afección mucocutánea refractaria 2. Artritis refractaria 3. Serositis refractaria 4. Trombopenia < 30.000 refractaria o recidivante 5. Vasculitis cutánea refractaria 6. Nefritis clase iii, iv o v no grave con recidiva en fase de mantenimiento 7. Afección multisistémica refractaria

### -Evaluaciones previas por organismos independientes <sup>6, 13, 14</sup>

**EMA:** la incertidumbre sobre la solidez de los resultados para el criterio de valoración principal fue resuelta por análisis adicionales y consideraron clínicamente relevante el efecto en pacientes con la enfermedad con alta actividad.

#### -Opiniones de expertos asesores de la EMA

La medida de la enfermedad de alta actividad (puntuación de SELENA-SLEDAI >10, anti-DNA positivo, bajo C3/C4) puede ser suficiente, ya que, los cuestionarios de BILAG y PGA no son muy utilizados en la práctica clínica.

Respecto a la relevancia clínica del efecto afirman que es moderado en una población que representa la mayoría de los casos de la práctica clínica. Siendo necesarios más estudios para estados de la enfermedad más graves (manifestaciones renales y neurológicas).

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 corticoides no es una limitación en su aplicabilidad.

Los resultados en brotes los consideraron solo indicativos, por lo que el diseño del estudio fue para una terapia de mantenimiento, más que para una inducción de remisión.

Consideraron la fatiga (FACIT) de relevancia específica al ser el aspecto más debilitante de la enfermedad con gran impacto en la calidad de vida.

Asimismo, recomiendan suspender el tratamiento con belimumab en pacientes que no muestran una mejora en el control de la enfermedad a los 6 meses.

**SMC:** no recomienda la utilización de belimumab, porque mejora modestamente el control de la enfermedad. Las justificación del coste del tratamiento en relación con los beneficios en salud no son suficientes, además, no consideran suficientemente robusta la evaluación económica que presentó el laboratorio. Sin aplicar descuentos, el resultado de coste efectividad estimado fue de 44.516 £/ VAC.

**CDER Canadá:** El informe de evaluación publicado en abril de 2012 no recomienda su inclusión: Las razones para la NO recomendación son:

1. En dos ensayos controlados aleatorios, 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 consideró inadecuados los datos agrupados de los dos ensayos fase 3 y que había ausencia de beneficio en el subgrupo de pacientes provenientes de América del Norte en el ensayo BLISS-76.

## SEGURIDAD <sup>5</sup>

La seguridad en pacientes con LES se ha evaluado en 3 estudios controlados con placebo que incluyen un total de 1.546 pacientes tratados con belimumab. Los resultados reflejan la exposición de 674 pacientes que recibieron belimumab 10 mg/kg por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora en los días 0, 14, 28, y posteriormente cada 28 días durante 52 semanas, incluyendo 472 pacientes expuestos al menos durante 52 semanas. La mayoría de los pacientes también recibieron de forma concomitante: corticosteroides, medicamentos inmunomoduladores, antimaláricos, AINE.

Se notificaron efectos adversos (EA) en el 93% de los pacientes tratados con belimumab y en el 92% de los pacientes tratados con placebo, siendo los más frecuentes: náusea, diarrea y pirexia. La proporción de pacientes que suspendió el tratamiento debido a EA fue del 7% para ambos grupos.

No hubo diferencias en la incidencia de EA graves.

### Los siguientes EA ocurrieron con más frecuencia en el grupo de pacientes tratados con belimumab:

Reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad: Las reacciones 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.

Infecciones: La incidencia global de las infecciones fue 70% (belimumab) vs 67% (placebo). Las infecciones que se produjeron en al menos el 3% de los pacientes con belimumab y que fueron por lo menos un 1% más frecuentes que en los pacientes que recibieron placebo fueron nasofaringitis, bronquitis, faringitis, cistitis y gastroenteritis vírica.

Las infecciones graves se produjeron en el 5% de los pacientes que recibieron belimumab o placebo. Se interrumpió el tratamiento por infección en el 0,6% (belimumab) vs 1% (placebo). Se notificaron infecciones oportunistas en tres pacientes tratados con belimumab; en un caso, la relación causal es improbable. No se notificaron infecciones oportunistas en el grupo placebo.

El número de muertes relacionadas con sepsis fue ligeramente mayor en el grupo de belimumab, aunque no hubo una clara relación con el fármaco en todos los casos.

Leucopenia: La incidencia de leucopenia notificada fue 4% (belimumab) vs 2% (placebo).

Trastornos psiquiátricos: Se produjo insomnio en el 7% (belimumab) vs 5% (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/m<sup>2</sup>) tratados con belimumab presentaron tasas más altas (ninguna de ellas grave) de náusea, vómitos y diarrea frente a placebo, y en comparación con los pacientes con peso normal (IMC ≥18,5 a ≤30 kg/m<sup>2</sup>).

### Estudio a largo plazo <sup>15</sup>

En un estudio abierto, continuación del EC fase II, se evaluó la seguridad a largo plazo en los pacientes que respondieron a belimumab a las 24 semanas de tratamiento del estudio de extensión (tras las 52 semanas del fase II). Los pacientes (n=296) recibieron belimumab

10mg/kg cada 28 días durante 4 años. La incidencia de EA, EA relacionados con el tratamiento y EA graves fue similar o menor a la del EC fase II. Los EA más comunes fueron artralgias, infecciones con predominio de infecciones del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, cansancio y náuseas. Los EA graves más frecuentes fueron celulitis y accidentes isquémicos transitorios, ambos con una incidencia de 1,3/100 pacientes-año durante el primer año y que fue disminuyendo con el tiempo.

La incidencia de infección grave fue 1,5 veces mayor en los que recibían micofenolato que en los que recibían otros inmunosupresores, y 2,5 veces mayor en los que recibían corticoides que en los que no los recibían.

La incidencia de neoplasias (0,34/100 pacientes-año) (excluyendo cáncer de piel no melanoma) fue similar a la esperada en una población de LES formada mayoritariamente por mujeres.

Un 25% de pacientes (73/296) suspendieron el tratamiento: 29 a petición del paciente, 17 por EA, 11 por progresión de la enfermedad.

### **Precauciones de empleo**<sup>5</sup>

No se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes, y no se recomienda su uso en:

- lupus del sistema nervioso central activo grave
- nefritis lúpica activa grave contraindicado
- VIH
- pacientes con antecedentes o infección activa por virus de hepatitis B o C
- hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA <10 mg/dl)
- antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.

Tratamiento inmunosupresor concomitante. No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de belimumab con otros tratamientos que actúan sobre la célula B o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución cuando se administra junto con otros tratamientos que actúan sobre la célula B o ciclofosfamida.

### Reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad.

La administración de belimumab puede producir reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la perfusión que pueden ser graves y mortales.

El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor con las primeras dos perfusiones y en los pacientes con antecedentes de alergias a múltiples medicamentos o con reacciones de hipersensibilidad significativa.

En el caso de una reacción grave, la administración debe interrumpirse.

Antes de la perfusión de belimumab puede administrarse premedicación: antihistamínico, antipirético. Sin embargo, no hay datos suficientes para determinar si la premedicación puede disminuir la frecuencia o la gravedad de las reacciones relacionadas con la perfusión.

Los pacientes pueden desarrollar síntomas de hipersensibilidad aguda varias horas después de la administración de la perfusión y existe la posibilidad de aparición de una reacción de inicio tardío. Se debe advertir a los pacientes que es posible que aparezcan reacciones de hipersensibilidad durante el día de la perfusión, o el día después.

Infecciones. Puede aumentar el riesgo de infecciones y reactivar las infecciones latentes, tanto bacterianas, como fúngicas y víricas. Por ello, se actuará con precaución cuando se valore tratar con belimumab a pacientes con infecciones crónicas o antecedentes de infecciones recurrentes.

Vacunas. Se recomienda no administrar vacunas de virus vivos o bacterias vivas (como la BCG, incluyendo instilaciones vesicales) durante 30 días antes, o al mismo tiempo que belimumab, ya que no se ha establecido la seguridad clínica.

No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infección de personas que recibieron vacunas de virus vivos a pacientes que recibieron belimumab.

Belimumab puede interferir con la respuesta a la inmunización. Los datos, limitados, sugieren que no afecta significativamente la capacidad para mantener una respuesta inmune protectora a la inmunización recibida antes de la administración de belimumab. En aquellos sujetos que recibieron belimumab no hay datos suficientes para emitir una conclusión relacionada con la capacidad de generar respuesta protectora a las vacunas.

Tumores malignos. Como sucede con otros inmunomoduladores, belimumab puede aumentar el riesgo de sufrir tumores malignos. Hay que tener precaución si se piensa administrar belimumab a pacientes con antecedentes de cáncer, así como en caso de aparición de un tumor maligno mientras reciben tratamiento con belimumab.

Pacientes mayores de 65 años. No se ha establecido la eficacia y seguridad en estos pacientes. En caso que se considere necesaria su administración, no es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia renal. Sobre la base de 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 estos pacientes requieran un ajuste de dosis.

Población pediátrica. No se ha establecido la seguridad y eficacia en menores de 18 años.

Embarazo. No debe utilizarse durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario ya que no existen datos suficientes.

Las mujeres en edad de riesgo de embarazo tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante 4 meses tras finalizar el tratamiento con belimumab.

Los estudios animales (en monos) no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción, salvo el efecto farmacológico esperado, como es la reducción de células B.

Lactancia. Se desconoce si se excreta en la leche materna o se absorbe sistémicamente tras la ingestión. Sin embargo, belimumab fue detectado en la leche de las hembras mono a las que se les administró. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con belimumab.

**Sobredosis.** No existe experiencia clínica con sobredosis.

### **Interacciones**

No se han realizado estudios de interacciones. No se metaboliza por el sistema enzimático del citocromo P450 y no se esperan interacciones a este nivel.

### **Plan de gestión de riesgos**

Se ha previsto un estudio de seguridad post-comercialización a 5 años para evaluar el riesgo de: infecciones, neoplasias, y trastornos psiquiátricos.

### **COSTE DEL TRATAMIENTO** <sup>12</sup>

A continuación se detallan los costes comparativos de belimumab con el resto de medicamentos que se utilizan en el tratamiento del LES.

**COSTE DEL TRATAMIENTO <sup>12</sup>**

|   | <b>Belimumab IV</b>      | <b>Prednisona VO</b>  | <b>Hidroxiclo<br/>roquina<br/>VO</b> | <b>Micofenolato<br/>mofetilo VO</b> | <b>Ciclosporina VO</b>   | <b>Azatioprina<br/>VO</b>  | <b>Metotrexato VO</b>   | <b>Ciclofosfa<br/>mida IV</b>        | <b>Rituximab<br/>IV</b>       |
|---|--------------------------|---|--------------------------------------|-------------------------------------|--|--|-------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Presentación</b>                       | Vial 120/400 mg          | Comp 5, 10, 30 mg   | Comp 200 mg                          | Comp 500 mg                         | Sol oral<br>100 mg/ml  | Comp 50 mg   | Comp 2.5 mg             | Sol perfusión<br>iv<br>200 mg,<br>1g | Sol perfusión iv<br>500 mg    |
| <b>Precio unitario<br/>(PVL-7,5%+IVA)</b> | 145,59/484,38 €          | 0,030; 0,044; 0,012 €   | 0,0241 €                             | 0,201 €                             | 72,38 €  | 0,12 €   | 0,034 €                 | 2,25; 6,84 €                         | 1.199 €                       |
| <b>Posología/día o<br/>dosis</b>          | 700 mg                   | 30 mg sem 1, 2<br>20 mg sem 3<br>10 mg sem 4<br>5 mg sem >4   | 400 mg                               | 2 g                                 | 0,35 ml/d x 2 sem<br>0,70 ml/d x 2 sem<br>1,05 ml/d x 2 sem<br>1,40 ml/d x 6 sem | 50 mg/d x<br>2 sem<br>100 mg/d x<br>2 sem<br>150 mg/d x<br>6 sem                               | 7,5 mg/sem              | 1 g/mes                              | 1.000 mg                      |
| <b>Coste/día</b>                          | 921,15 €                 | 0,012 € x 1comp sem<br>1,2<br>0,044€ x 2 comp sem 3<br>0,044 € x 1 comp sem 4<br>0,031 € x 1 comp sem<br>>5 | 0,024 € x 2<br>comp<br>0,048 €       | 0,201 € x 4 comp<br>0,804 €         | 1,78 €   | 0,12 € x 1<br>comp sem<br>1,2<br>0,12 € x 2<br>comp sem<br>3,4<br>0,12 € x 3<br>comp sem<br>>5 | 0,034 € x 3<br>comp/sem | 6,84 € x 1<br>vial 1g                | 1.199 € x<br>(4- 8<br>viales) |
| <b>Coste<br/>tratamiento/año</b>          | <b>12.896 € (1º año)</b> | 16 € /12 €  | 16 €                                 | 293 €                               | 651 €  | 169 €  | 53 €                    | 82 €                                 | 4.796-<br>9.592 €             |
| <b>Coste incremental</b>                  |                          | <b>12.880 €</b>   | <b>12.880 €</b>                      | <b>12.603 €</b>                     | <b>12.245 €</b>  | <b>12.727 €</b>  | <b>12.843 €</b>         | <b>82 €</b>                          | <b>3.304 -<br/>8.100 €</b>    |

Coste eficacia incremental (CEI):

| Referencia          | Tipo de resultado | VARIABLE evaluada                   | Resultados vs placebo              | NNT (IC 95%) * | Coste incremental (A-B) | CEI (IC95%)                     |
|---------------------|-------------------|-------------------------------------|------------------------------------|----------------|-------------------------|---------------------------------|
| BLISS 76 *          | Principal         | Tasa de respuesta SRI (semana 52) % | 43,2% vs 33,5%.<br>RAR= 9,4%       | 11 (6-59)      | 12.896 €                | 141.856 €<br>(77.376 - 760.864) |
| Vollenhoven et al** | Principal         | Tasa de respuesta SRI (semana 52) % | 51,5% vs 31,7%.<br>RAR= 19,8 (***) | 6 (4-9)        | 12.896 €                | 77.376 €<br>(51.584 - 116.064)  |

\*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-hoc, donde los pacientes presentan bajos niveles de complemento C3 y C4, son anti-DNA positivo.

\*\*\* Datos para grupo de pacientes con C3 y C4 bajos, anti-DNA positivo. Para el grupo de SELENA-SLEDAI  $\geq 10$  los resultados fueron 63,2% vs 44,3%, RAR= 18,9; NNT= 5,3.

Los datos de CEI son para el primer año (14 dosis); a partir del 2º año (13 dosis) el coste incremental sería de 11.975 €. CEI= 11.975\*11= 131.725 € según BLISS-76 y CEI= 11.975\*6= 71.850 € según estudio de Vollenhoven.

Los costes de belimumab se han calculado para un paciente de 70kg. Si se utiliza en los cálculos el peso medio de las mujeres españolas según el Instituto Nacional de Estadística = 64kg, se precisaría un vial de 120mg menos/dosis y esto supondría reducir los costes anteriores en 2.094 €/primer año.

Para 64kg y a partir del 2º año, CE= 10.087 €. CEI= 10.087 \*11= 110.957 según BLISS-76 y 10.087\*6=60.522 € según estudio Vollenhoven.

Según los datos de eficacia del ensayo BLISS-76 y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que consiga una respuesta SRI (reducción  $\geq 4$  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 760.864 €.

Si se selecciona la población, según estudio post-hoc, escogiendo aquellos que presentan bajos niveles de complemento C3 y C4, anti-DNA positivo y SELENA-SLEDAI  $\geq 10$ , 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 €.

## CONCLUSIONES

- El LES carece en la actualidad de un tratamiento etiológico o curativo definitivo. Su cuadro clínico puede ser extraordinariamente variable entre pacientes.
- Belimumab es el primer fármaco biológico autorizado que se añade al arsenal terapéutico para el tratamiento del LES que incluye antipalúdicos, corticoides, inmunosupresores...
- Los dos EC pivotaes tienen diseños similares, pero con heterogeneidad en las características basales de sus poblaciones, lo que podría explicar las diferencias en los resultados de algunas variables. Se ha probado la dosis de 1mg/kg y 10mg/kg, siendo la última la aprobada en ficha técnica basándose en un análisis post hoc de los EC pivotaes.
- Los pacientes incluidos tenían un amplio abanico de afectaciones, principalmente músculo-esqueléticas y mucocutáneas, excluyendo LES con nefritis activa grave y LES del SNC activo. Los pacientes eran heterogéneos tanto a nivel de manifestaciones de la enfermedad como de los tratamientos recibidos teniendo en cuenta el grado de actividad de la enfermedad, pudiendo considerarse éstos subóptimos en muchos de los casos.
- Aunque en los dos ensayos clínicos (BLISS-52 y BLISS-76) se logró una mayor tasa de respuestas con belimumab 10 mg/kg, en general los resultados de BLISS-76 (realizado en Europa y Norteamérica) no son concluyentes, siendo algo más consistentes las diferencias de los resultados entre belimumab y placebo en BLISS-52 (realizado en Sudamérica, Asia y Europa del Este). Los datos muestran mejoras frente a placebo en la variable mixta principal creada para este fármaco (SRI) a las 52 semanas, pero no mantiene este efecto a las 76 semanas. Los pacientes con belimumab registraron mejora en la calidad de vida en la semana 52 (SF-36 componente físico).

- En busca de resultados más clarificadores (a solicitud de la EMA), se reanalizaron los datos buscando factores predictores de respuesta, consiguiendo resultados más favorables en la tasa de respuesta SRI en la semana 52 los pacientes con alta actividad (bajos niveles de complemento/anti-DNA positivo) y SELENA-SLEDAI  $\geq 10$ .
- En el subgrupo de pacientes con anti-DNA y niveles bajos de C3 y/o C4 la diferencia entre belimumab 10mg/kg y placebo (19,8%) fue superior a la diferencia observada para la población total del estudio (datos agrupados 11,8%) y se mantuvo un efecto significativo sobre la SRI (12,1%) en la semana 76. Se observa alguna mejoría en algunas variables de la calidad de vida (SF-36 y fatiga) y menor tasa de brotes graves.
- Algunas agencias de evaluación de medicamentos no han considerado adecuado este análisis combinado de los dos ensayos clínicos pivotaes.
- Es variable e incierto el efecto de belimumab sobre las dosis de corticoides, no habiéndose demostrado ahorro de corticoides con la dosis de belimumab aprobada en ficha técnica.
- No se ha realizado un análisis de la respuesta de belimumab en pacientes con tratamiento combinado (antipalúdicos + corticoides + inmunosupresores), terapia habitual en pacientes con LES grave.
- Seguridad: La incidencia y perfil de efectos adversos ha sido similar a placebo salvo una incidencia ligeramente superior de infecciones, reacciones a las infusiones, leucopenias y trastornos psiquiátricos. Se precisan más estudios para conocer mejor la seguridad a largo plazo.
- El coste eficacia incremental puede variar entre 51.584 € y 760.864 € según se seleccionen o no los pacientes de alta actividad.
- La mayor parte de los pacientes puede controlarse con la terapia actual combinada. Sin embargo, puede haber un grupo seleccionado de pacientes graves que a pesar de tomar adecuadamente el tratamiento (adherencia, posología correcta, etc.) no responden y podrían beneficiarse del tratamiento con belimumab. En estos casos deberían establecerse unos criterios claros de seguimiento y suspensión del tratamiento en caso de ineficacia o mala respuesta al mismo, ya que el coste del medicamento es muy elevado y los beneficios del mismo no están claramente establecidos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ramos-Casals M, et al. Recomendaciones sobre el uso de belimumab en el lupus eritematoso sistémico. Guía de Práctica Clínica GEAS-SEMI. Rev Clin Esp. 2012.
2. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus. EXPLORER. Arthritis Rheum. 2010;62:222-223.
3. Rovin BH, Furie R, Latinis K et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis the lupus nephritis assessment with rituximab study. LUNAR. Arthritis Rheum. 2012;64:1215–1226.
4. 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.
5. Ficha técnica EMA de Benlysta®. 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)
6. The European Medicines Agency (EMA) European Public Assessment Report. Belimumab (Benlysta®). Procedure No. EMEA/H/C/002015 (last updated on 13/11/2012). 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)
7. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. BLISS-52. Lancet. 2011; 377:721-31.

8. Furie R, Petri M, Zamani, 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. BLISS-76. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3918-3930.
9. 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.
10. Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials; BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups. *Ann Rheum Dis.* 2012 Nov;71(11):1833-8.
11. Dooley MA, Houssiau F, Aranow C et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase III belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus.* 2013;22:63-72.
12. Belimumab. Lupus eritematoso sistémico. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Acceso 09/11/2012.
13. Scottish Medicines Consortium (SMC). Belimumab, 120mg and 400mg powder for concentrate for solution for infusion (Benlysta®) SMC No. (775/12) 09 March 2012. NHS Scotland.
14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CDEC final recommendation. April 25, 2012. [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)
15. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, McKay JD, Lisse JR, Aranow C, et al., on Behalf of the LBSL02/99 Study Group. Longterm safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3364-73.

---

*La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.*

*Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario.*

*Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.*

---

## MIEMBROS DEL COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO

- José Manuel Agud Aparicio.
- Iñigo Aizpurua Imaz.
- Pedro Aranegi Lasuen.
- M<sup>a</sup> José Arrizabalaga Arrizabalago.
- M<sup>a</sup> Victoria Egurbide Arberas.
- Julia Fernández Uría.
- Francisco Javier González Mielgo.
- Olatz Ibarra Barrueta.
- Rafael Ilardia Lorentzen.
- Unax Lertxundi Etxebarria.
- Gonzalo López Arzo.
- Carlos Martínez Martínez.
- Isabel Porras Arregui.
- M<sup>a</sup> Luisa Vilella Ciriza.

Miembros consultores:

- Cristina Aguirre Rodríguez
- Guillermo Ruiz Irastorza

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO  
INFORME DE EVALUACIÓN Nº 24 / JUNIO 2013

ISSN 2171-8946

Disponible en: <http://www.osakidetza.euskadi.net/cevime/es>

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

## ANEXO

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, con una puntuación más alta que representa 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**, correspondiendo la A a 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, antiinflamatorios... la E como órgano no afectado, en total son **8 órganos**: general, mucocutánea, musculoesquelético, neurológico, cardiorrespiratoria, vasculitis, renal y hematológica.

- **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).

| Referencia   | Tipo de estudio y objetivo  | Población (N, características)   | Pauta de tratamiento / seguimiento  | Variables de medida  | Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p   |
|--|---|--|---|--|---|
| <p>EC BLISS-52</p> <p>Navarra SV et al (Lancet 2011;377:721-731)</p> <p>Periodo de realización: mayo 2007 a abril 2008</p> <p>Financiación: GlaxoSmithkline, Human Genome Sciences</p> <p><b>Calidad del estudio (Escala de Jadad):</b></p> <p>-Aleatorización: 1<br/>                     -Doble ciego: 1<br/>                     -Pérdidas: 1<br/>                     -Aleatorización apropiada: 1<br/>                     -Ciego apropiado:1</p> | <p>EC fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico (90 centros en 13 países), controlado con placebo</p> <p>Duración: 52 semanas</p> <p>Estudio pivotal</p> <p>Aleatorización 1:1:1 a placebo, belimumab 1mg/kg o 10mg/kg.</p> <p>Estratificación según SELENA-SLEDAI (6-9 vs ≥10), proteinuria (&lt;2g/24h vs ≥2g/24h) y origen étnico.</p> <p><b>Tipo de análisis:</b> ITT</p> <p><b>Potencia:</b> 90% con nivel de significación del 5% para detectar un 14% de mejoría absoluta con belimumab 10mg/kg vs placebo en el objetivo principal</p> <p><b>Objetivos:</b> demostrar la eficacia y seguridad de belimumab en combinación con la terapia estándar en pacientes con LES</p> | <p>867 pacientes<br/> <b>865 recibieron al menos una dosis de la medicación</b> (población ITT).</p> <p>Edad media 35 años, 95% mujeres; LES de 5,3 años de media. 42% tomaban inmunosupresores, 67% antimaláricos y 96% prednisona (dosis media 13mg/día, 70% &gt;7,5mg/día)</p> <p>SELENA-SLEDAI media de 9,75. PGA (0-3) de 1,4. Según BILAG A o B: 59% mucocutáneo, 53% músculo-esquelético.</p> <p>94% tenían ANA ≥1:80, 74% anti-dsDNA ≥30 UI/ml, 50% C3 bajos, 60% C4 bajos.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b><br/>                     -Pacientes ≥18 años<br/>                     -Diagnosticados con LES (criterios ACR)<br/>                     -Enfermedad activa (Índice SELENA-SLEDAI ≥6)<br/>                     -ANA positivos (Título ≥1:80) o Ac anti-dsDNA positivos (≥30 UI/ml)<br/>                     -En tratamiento estable con prednisona (<b>0-40 mg/día</b>) o AINE, antimaláricos, o inmunosupresores al menos 30 días antes de la primera dosis del estudio.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> Pacientes con nefritis lúpica activa grave o lupus del SNC activo grave, embarazo, tratamientos previos con terapias dirigidas al linfocito B (rituximab), ciclofosfamida iv en los 6 meses previos, Ig o prednisona iv (&gt;100 mg/día) en los 3 meses antes del estudio.</p> | <p>- Belimumab 1mg/Kg iv (N= 288)<br/>                     - Belimumab 10mg/Kg iv (N=290)<br/>                     - Control: Placebo (N=287).</p> <p>Esquema terapéutico: Fase inducción: día 0, 14, 28; Fase de mantenimiento: cada 4 semanas.</p> <p>Se permitía en todos los grupos un cuidado estándar. Los cambios fueron restringidos después de 16 semanas de tratamiento para los inmunosupresores y después de 24 semanas para antimaláricos.</p> <p>Prohibido añadir nuevo inmunosupresor, biológico, antimalárico o IECA después de 4 meses o estatinas después de 6 meses.</p> <p>Prednisona no fue restringida en las primeras 24 semanas, pero requería la vuelta dentro del 25% o 5mg más que la dosis basal, sin más aumento en el estudio.</p> <p><b>Pérdidas:</b><br/>                     belimumab 1 mg/kg: 48 (16.7%);<br/>                     belimumab 10 mg/kg: 49 (16.9%);<br/>                     Placebo: 61 (21.3%);<br/>                     Sin tratamiento: 2 (0.2%).</p> | <p><b>Variable principal:</b></p> <p>1. Tasa de respuesta en la semana 52 evaluada con SRI:<br/>                     - reducción ≥4 ptos SELENA-SLEDAI<br/>                     - No BILAG A nuevo ni &gt;1 BILAG B nuevo<br/>                     - No empeoramiento de PGA ( aumento &lt;0,3)</p> <p><b>Variables secundarias principales:</b></p> <p>2. % pacientes con reducción ≥4 ptos SELENA-SLEDAI en semana 52</p> <p>3. Cambio medio en PGA en semana 24</p> <p>4. Cambio medio en el componente físico de SF-36 en semana 24</p> <p>5. % pacientes con reducción de prednisona ≥ 25% de la basal a ≤7,5mg/día durante la semana 40-52.</p> <p><b>Otras variables secundarias:</b></p> <p>6. No empeoramiento de PGA (aumentos &lt;0,3)</p> <p>7. BILAG durante 52 semanas<br/>                     -Nuevo 1A o 2B</p> <p>-Nuevo 1A</p> <p>-No empeoramiento (no brotes 1A o 2B)</p> <p>8. Tasa brote grave medido con SFI</p> <p>9. Dosis prednisona (%pacientes)<br/>                     -Reducción sustancial (≥50% o a &lt;7,5mg/día) desde la dosis basal de 7,5mg/día. (≥12-52 semana)</p> <p>- Reducción ≥50% (sem 52)</p> | <p>Placebo 44%<br/>                     Belí1 51% p=0,0129 NNT=NS<br/>                     Belí0 58% p=0,0006 NNT=8 (IC95%=5-17)</p> <p>Placebo 46%<br/>                     Belí1 53% p=0,0189 NNT=15<br/>                     Belí0 58% p=0,0024 NNT=9</p> <p>Placebo -0,35<br/>                     Belí1 -0,39 NS<br/>                     Belí0 -0,5 p=0,0003</p> <p>Placebo 3,26<br/>                     Belí1 3,39 NS<br/>                     Belí0 3,34 NS</p> <p>Placebo 12%<br/>                     Belí1 21% p=0,025 NNT=12<br/>                     Belí0 19% NS</p> <p>Placebo 69%<br/>                     Belí1 79% p=0,0078 NNT=10<br/>                     Belí0 80% p=0,0048 NNT=9</p> <p>Placebo 30%<br/>                     Belí1 27% NS<br/>                     Belí0 19% p=0,0016 NNT=9</p> <p>Placebo 20%<br/>                     Belí1 19% NS<br/>                     Belí0 10% p=0,0004 NNT=10</p> <p>Placebo 73%<br/>                     Belí1 78% NS<br/>                     Belí0 81% p=0,0181 NNT=13</p> <p>Placebo 23%<br/>                     Belí1 18% NS<br/>                     Belí0 14% p=0,005 NNT=12</p> <p>Placebo 15%<br/>                     Belí1 24% p=0,046 NNT=12<br/>                     Belí0 28% p=0,0032 NNT=8</p> <p>Placebo 18%<br/>                     Belí1 23% NS<br/>                     Belí0 28% p=0,012 NNT=10</p> |

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO  
 INFORME DE EVALUACIÓN N° 24 / JUNIO 2013

|  |  |  |  |  |   |
|--|--|--|--|--|---|
|  |  |  |  | <p>- Aumentos a &gt;7,5mg/día desde ≤7,5mg/día en la sem 52</p> <p>10. Cambio medio en el componente físico de SF-36 en semana 52</p> <p>11. Biomarcadores</p> <p>-Normalización de concentraciones bajas de C3</p> <p>-Normalización de concentraciones bajas de C4</p> <p>-Conversión de Anti-dsDNA positivo a negativo (sem 52)</p> | <p>Placebo 36%<br/>                 Belí1 30% NS<br/>                 Belí10 20% p=0,019 NNT=7</p> <p>Placebo 2,84<br/>                 Belí1 4,17 p=0,0272<br/>                 Belí10 4,19 p=0,0247</p> <p>Placebo 14%<br/>                 Belí1 23% NS<br/>                 Belí10 34% p=0,0005 NNT=5</p> <p>Placebo 19%<br/>                 Belí1 36% p=0,0024 NNT=6<br/>                 Belí10 43% p&lt;0,0001 NNT=5</p> <p>Placebo 6%<br/>                 Belí1 13% p=0,014 NNT=15<br/>                 Belí10 17% p=0,0008 NNT=9</p> |
|--|--|--|--|--|---|

| Referencia  | Tipo de estudio y objetivo   | Población (N, características)  | Pauta de tratamiento / seguimiento  | Variables de medida   | Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p   |
|---|--|---|---|---|---|
| <p>EC BLISS-76</p> <p>Furie R et al. Arthritis Rheum 2011;63:3918-3930</p> <p>Periodo de realización: febrero 2007 a marzo 2010</p> <p>Financiación: GlaxoSmithkline, Human Genome Sciences</p> <p><b>Calidad del estudio (Escala de Jadad):</b></p> <p>- Aleatorización: 1<br/>                     - Doble ciego: 1<br/>                     - Pérdidas: 1<br/>                     - Aleatorización apropiada: 1<br/>                     -Ciego apropiado:1</p> | <p>EC fase III, multicéntrico (Norteamérica y Europa; 136 centros, 19 países), aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.</p> <p>Duración: 76 semanas</p> <p>Estudio pivotal</p> <p>Aleatorización 1:1:1 a placebo, belimumab 1mg/kg o 10mg/kg.</p> <p>Estratificación según SELENA-SLEDAI (6-9 vs <math>\geq 10</math>), proteinuria (&lt;2g/24h vs <math>\geq 2g/24h</math>) y origen étnico.</p> <p><b>Tipo de análisis:</b> ITT</p> <p><b>Potencia:</b> 90% con nivel de significación del 5% para detectar un 14% de mejoría absoluta con belimumab 10mg/kg vs placebo en el objetivo principal. Se necesitarían 270pacientes por grupo.</p> <p>En el protocolo se especificaron 4 análisis de sensibilidad de la variable principal</p> <p>Objetivos: demostrar la eficacia y seguridad de belimumab en combinación con la terapia estándar en pacientes con LES</p> | <p>826 pacientes<br/> <b>819 recibieron al menos una dosis</b> (población ITT).</p> <p>Edad media 40 años, 94% mujeres. LES de 7,5 años de media. 55% tomaban inmunosupresores, 63% antimaláricos y 76% prednisona (dosis media 9mg/día, 46% &gt;7,5mg/día)</p> <p>SELENA-SLEDAI medio de 9,67. PGA (0-3) de 1,4. Según BILAG A o B: 58% mucocutáneo, 67% músculo-esquelético.</p> <p>92% tenían ANA <math>\geq 1:80</math>, 64% anti-dsDNA <math>\geq 30</math> UI/ml, 40% C3 bajos, 53% C4 bajos.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b><br/>                     -Pacientes <math>\geq 18</math> años<br/>                     -Diagnosticados con LES (criterios ACR)<br/>                     -Enfermedad activa (Índice SELENA-SLEDAI <math>\geq 6</math>)<br/>                     - 2 ANA positivos (título <math>\geq 1:80</math>) y/o Ac anti-dsDNA positivos (<math>\geq 30</math> UI/ml),</p> <p>Tratamiento estable durante <math>\geq 30</math> días antes: prednisona sola (7,5mg-40mg/día) o combinada (0-40mg/día), con antimaláricos, AINE y/o inmunosupresores.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b><br/>                     Pacientes con nefritis lúpica activa grave o lupus del SNC grave, embarazo, tratamientos previos con terapias dirigidas al linfocito B (rituximab), ciclofosfamida iv en los 6 meses previos, Ig, anti-TNF, anakinra, plasmaféresis o prednisona iv (&gt;100 mg/día) en los 3 meses antes del estudio.</p> | <p>- Belimumab 1mg/Kg iv (N=271)<br/>                     - Belimumab 10mg/Kg iv (N=273)<br/>                     - Control: Placebo (N=275).</p> <p>Esquema terapéutico: Fase inducción: día 0, 14, 28; Fase de mantenimiento: cada 4 semanas.</p> <p>Prohibido añadir nuevo inmunosupresor, antimalárico, biológico, IECA después de 4 meses o estatinas después de 6 meses.</p> <p>Permitieron hasta la semana 16 aumentos de dosis tanto de antimaláricos como de inmunosupresores. Pero la dosis a partir de la sem 16 no podía ser mayor que la basal o de la dosis de la sem 16.</p> <p>Corticoides: permitida cualquier dosis hasta la sem 24; hasta la 44 tenía que estar dentro del 25% o 5mg de la basal; 44-52 no aumentos &gt; a la basal o la dosis de la 44; 52-68 tenía que estar dentro del 25% o 5mg de la basal; No se podía aumentar la dosis tras la semana 68.</p> <p><b>Pérdidas (semana 52/76):</b><br/>                     Belimumab 1mg/kg: 20,3%/26,6%<br/>                     Belimumab 10 mg/kg: 23,4%/30%<br/>                     Placebo: 25,5%/32,4%</p> | <p><b>Variable principal:</b></p> <p>1. Tasa de respuesta en la semana 52 evaluada con SRI:<br/>                     - Reducción <math>\geq 4</math> puntos SELENA-SLEDAI<br/>                     - No BILAG A nuevo ni &gt;1 BILAG B nuevo<br/>                     - No empeoramiento de PGA (aumento &lt;0,3)</p> <p><b>Variables secundarias principales:</b></p> <p>2. Tasa de respuesta en la semana 76 evaluada con SRI</p> <p>3. % pacientes con reducción <math>\geq 4</math> ptos SELENA-SLEDAI<br/>                     - en semana 52</p> <p>- en semana 76</p> <p>4. Cambio medio en PGA en semana 24</p> <p>5. Cambio medio en el componente físico de SF-36 en semana 24</p> <p>6. % pacientes con reducción de prednisona <math>\geq 25\%</math> de la basal y fue <math>\leq 7,5mg/día</math> durante la semana 40-52.</p> <p><b>Otras variables secundarias:</b></p> <p>7. SRI modificado con reducción <math>\geq 8</math> ptos SELENA-SLEDAI** (post hoc)<br/>                     - semana 52</p> <p>- semana 76</p> <p>8. SRI modificado con reducción <math>\geq 10</math> ptos SELENA-SLEDAI** (post hoc)<br/>                     - semana 52</p> | <p>Placebo 33,5%<br/>                     Belí1 40,6% NS<br/>                     Belí10 43,2% p&lt;0,05 NNT=11 (IC95%= 6-59)</p> <p>Placebo 32,4%<br/>                     Belí1 39,1% NS<br/>                     Belí10 38,5% NS</p> <p>Placebo 35,3%<br/>                     Belí1 42,8% NS<br/>                     Belí10 46,5% p&lt;0,01 NNT=9</p> <p>Placebo 33,8%<br/>                     Belí1 42,1% p&lt;0,05 NNT=12<br/>                     Belí10 41,4% NS</p> <p>Placebo -0,49<br/>                     Belí1 -0,47 NS<br/>                     Belí10 -0,44 NS</p> <p>Placebo 3,35<br/>                     Belí1 +3,78 NS<br/>                     Belí10 +3,21 NS</p> <p>Placebo 12,7%<br/>                     Belí1 19,2% NS<br/>                     Belí10 17,5% NS</p> <p>Placebo 13,3%<br/>                     Belí1 18,5% NS<br/>                     Belí10 21,4% p&lt;0,001 NNT=13</p> <p>Placebo 12,9%<br/>                     Belí1 19,9% p&lt;0,05 NNT=15<br/>                     Belí10 21,9% p&lt;0,01 NNT=12</p> <p>Placebo 8,6%<br/>                     Belí1 13,9% NS<br/>                     Belí10 15,4% NS</p> |

**COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO  
INFORME DE EVALUACIÓN N° 24 / JUNIO 2013**

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  | - semana 76  | Placebo 5%<br>Belí1 14,6% p<0,01 NNT=11<br>Belí10 14% p<0,05 NNT=12    |
|  |  |  |  | 6. No empeoramiento de PGA (aumentos <0,3) semana 52   | Placebo 62,9%<br>Belí1 72,7% p<0,05 NNT=11<br>Belí10 69,6% NS          |
|  |  |  |  | 7. No empeoramiento BILAG (no brotes 1A o 2B)  | Placebo 65,5%<br>Belí1 74,9% p<0,05 NNT=11<br>Belí10 69,2% NS          |
|  |  |  |  | 8. Tasa brote grave medido con SFI (semana 76)   | Placebo 26,5%<br>Belí1 18,5% p<0,05 NNT=13<br>Belí10 20,5% NS          |
|  |  |  |  | 9. % pacientes con reducción de prednisona ≥ 25% de la basal y fue ≤7,5mg/día durante la semana 64-76. | Placebo 17,5%<br>Belí1 26,9% NS<br>Belí10 24,2% NS                     |
|  |  |  |  | 10. Cambio medio en el componente físico de SF-36 en semana 52   | Placebo +2,85<br>Belí1 +4,37 p=0,012<br>Belí10 +3,44 NS                |
|  |  |  |  | 11. Biomarcadores semana 76  |  |
|  |  |  |  | -Normalización de concentraciones bajas de C3  | Placebo 18,6%<br>Belí1 27,1% NS<br>Belí10 51,3% p<0,001 NNT=3          |
|  |  |  |  | -Normalización de concentraciones bajas de C4  | Placebo 18,3%<br>Belí1 36,7% p<0,01 NNT=6<br>Belí10 51% p<0,001 NNT=3  |
|  |  |  |  | -Conversión de Anti-dsDNA positivo a negativo  | Placebo 9,8%<br>Belí1 24,8% p<0,01 NNT=7<br>Belí10 19,2% p<0,05 NNT=11 |

\*\* SRI modificado basado en la reducción de 7-10 puntos en SELENA-SLEDAI, incluidos solo los pacientes con puntuación basal ≥ 7-10 puntos.  
SFI: modified SELENA-SLEDAI Flare Index.