

Belimumab (Benlysta®) per al tractament del lupus eritematós sistèmic

CT04/2013
INFORME CAMUH

 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

 Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) és una empresa pública, sense ànim de lucre, del Departament de Salut i adscrita al CatSalut, que va ser creada el juny de 2010. La seva missió és generar coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, seguretat i sostenibilitat del sistema de salut, facilitant la presa de decisions als ciutadans, professionals, gestors i planificadors, a través dels àmbits d'actuació i organització de la integració dels sistemes i tecnologies de la informació i les comunicacions, i l'avaluació de les tecnologies, la recerca i la qualitat en l'àmbit de la salut. L'AIAQS és membre fundador de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), membre de la Guidelines International Network (G-I-N), membre del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP) i grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya.

Declaració de conflicte d'interès

Tots els membres de l'òrgan tècnic de coordinació declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

El Dr. Jordi Carbonell i el Dr. Jordi Peyrí declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Belimumab (Benlysta®) per al tractament del lupus eritematós sistèmic. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | direccio@aatrm.catsalut.cat | www.aatrm.net

Edita: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. 1a edició, gener 2013, Barcelona
Correcció: AIAQS
Disseny: AIAQS
Dipòsit legal: B. 21487-2013

© Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut
L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document, el qual pot ser reproduït, distribuït i comunicat públicament, totalment o parcialment, per qualsevol mitjà, sempre que no se'n faci un ús comercial i se'n citi explícitament l'autoria i procedència.

Belimumab (Benlysta®) per al tractament del lupus eritematós sistèmic

Autoria i col·laboracions

Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH)

President

Joan Escarrabill

Vocals

Antònia Agustí; Joan Albert Arnaiz; Anna Clopés; Rubén Díaz; Adolf Díez; Pau Ferrer; M^a Antònia Manges; Vicente Ortún; Oriol de Solà-Morales

Secretària

Núria Paladio

Òrgan tècnic de coordinació

Núria Paladio

Berta Sunyer

David Gómez

Cari Almazán

Experts clínics

Dr. Jordi Carbonell

Servei de Reumatologia, Hospital del Mar

Dr. Jordi Peyrí

Servei de Dermatologia, Hospital de Bellvitge

ÍNDEX

Resum.....	5
Introducció.....	7
Objectius	15
Metodologia.....	15
Resultats	16
Avaluació comparada.....	25
Conclusions.....	30
Annex 1. La tecnologia	32
Annex 2. Metodologia.....	42
Annex 3. Taules d'evidència.....	46
Abreviacions.....	55
Bibliografia	56

RESUM

Introducció

El lupus eritematós sistèmic (LES) és una malaltia crònica inflamatòria autoimmunitària d'etiologia desconeguda i amb afectació multisistèmica. Els principals òrgans afectats són la pell, les articulacions, els ronyons, els pulmons, el sistema nerviós i la sang, entre d'altres, amb gravetat variable. La seva prevalença en població general varia de 20 a 150 casos/100.000 habitants, i hi ha diferències en funció del sexe (afecta més freqüentment dones joves) i de la raça (menor prevalença entre la població caucasiana).

El pronòstic és molt variable en funció de cada pacient individual i, en la majoria de casos, el patró més habitual és una successió de períodes de remissió i recaiguda. La mortalitat per LES s'ha reduït dràsticament i la taxa de supervivència a 10 anys supera el 90%.

Actualment no existeix un tractament etiològic o curatiu definitiu per al LES, de manera que el tractament es dirigeix a les manifestacions de la mateixa malaltia. L'objectiu general del tractament és controlar l'activitat de la malaltia i evitar en la mesura del possible l'aparició de brots.

Belimumab és un anticòs monoclonal humà que s'uneix específicament a la forma soluble de la proteïna estimuladora de limfòcits B humans (BLyS) bloquejant la unió d'aquesta al seu receptor respectiu a les cèl·lules B. Va ser aprovat per l'Agència Europea de Medicaments el juliol de 2011 com a tractament adjuvant en pacients adults amb LES actiu, amb autoanticossos positius, amb un grau alt d'activitat de la malaltia (p. ex. antiDNAdc positiu i baix nivell de complement) tot i tractament estàndard.

El preu de venda del laboratori (PVL) de les presentacions de Benlysta® de 120 mg i de 400 mg és de 151,35 € i de 503,51 €, respectivament.

Objectiu

Revisar l'eficàcia, la seguretat i l'eficiència del belimumab en el tractament del LES en adults en comparació de qualsevol alternativa de tractament, incloent-hi el placebo.

Metodologia

Revisió sistemàtica de l'evidència científica disponible fins al desembre de 2011. La validesa interna i el grau de recomanació dels estudis inclosos han estat avaluats per un revisor que ha utilitzat els criteris de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). S'ha realitzat una síntesi qualitativa de l'evidència científica.

Resultats

L'evidència sobre l'ús de belimumab en el tractament del LES prové de dos assaigs clínics aleatoritzats pivotals de fase III de bona qualitat i, en menor mesura, d'un assaig clínic aleatoritzat previ de fase II amb poc risc de biaix en què es compara belimumab enfront de placebo.

Referent a la població general, en els estudis pivotals es va assolir un increment modest però estadísticament significatiu en la taxa de responedors segons l'índex compost de resposta de LES a les 52 setmanes de tractament per a belimumab 10 mg/Kg enfront de placebo (objectiu principal). En un dels estudis pivotals, amb un seguiment de 76 setmanes, no es va mantenir la significació estadística al final del seguiment. Els resultats de les principals variables secundàries són diversos.

Es va observar una major magnitud de l'efecte de belimumab per a la variable principal (índex compost de resposta de LES) en pacients que van presentar una major activitat de la malaltia (pacients amb baixa titulació de complement i amb presència d'anticossos antiDNAdc). Aquesta població va ser identificada mitjançant una anàlisi de subgrups *post hoc*, realitzada a petició de l'Agència Europea de Medicaments en el procés d'avaluació del fàrmac i és la població que va ser inclosa definitivament en la indicació.

En relació amb els resultats de seguretat, belimumab va ser en general ben tolerat, encara que es va observar una incidència lleugerament superior d'infeccions, reaccions infusionals, alteracions psiquiàtriques. La taxa de mortalitat dels pacients tractats amb fàrmac actiu va ser també lleugerament superior a la dels que van rebre placebo.

En l'informe preliminar de l'únic estudi de cost-efectivitat disponible, publicat al Regne Unit, el rang de cost-efectivitat incremental va ser de £64.000 a £71.000 per any de vida ajustat per qualitat tenint en compte la població inclosa en la indicació.

Conclusions

L'evidència disponible sembla indicar una eficàcia modesta del fàrmac en el tractament del LES. La major magnitud de l'efecte s'observa en la població amb una major activitat de la malaltia (població finalment inclosa en la indicació), identificada mitjançant una anàlisi de subgrups.

L'evidència suggereix que l'ús de belimumab és segur en la població estudiada.

En l'únic estudi de cost-efectivitat disponible, l'informe preliminar apunta que el tractament no seria cost-eficaç per a la població inclosa en la indicació, segons els estàndards locals del Regne Unit.

INTRODUCCIÓ

El lupus eritematos sistèmic (LES) és una malaltia crònica inflamatòria autoimmunitària d'etiologia desconeguda i amb afectació multisistèmica. Els principals òrgans afectats són la pell, les articulacions, els ronyons, els pulmons, el sistema nerviós i la sang, entre d'altres, amb gravetat variable¹.

La malaltia es caracteritza per una inflamació microvascular mutisistèmica amb la generació d'autoanticossos, habitualment anticossos antinuclears (ANA) i anticossos antiDNA de doble cadena (antiDNAdc). Encara que es desconeix la causa específica del LES, s'han associat múltiples factors al desenvolupament de la malaltia que inclouen els genètics, epigenètics, racials, hormonals i ambientals^{2,3}.

Moltes de les manifestacions clíniques del LES són desencadenades per immunocomplexos circulants en diferents teixits o per l'efecte directe dels anticossos sobre els components de la superfície cel·lular. Els immunocomplexos es formen en la microvasculatura quan els ANA s'uneixen a l'abundant material nuclear present a la sang i als teixits. Aquests no són immediatament depurats perquè els receptors del complement i de la fracció constant dels anticossos (Fc) són numèricament i funcionalment deficients³. Com a conseqüència, acaben activant el complement i la inflamació. Finalment es dipositen a la pell i els ronyons i causen el dany tissular².

El curs clínic dels pacients amb LES és molt variable i acostuma a presentar períodes de remissió i recaiguda. Les manifestacions clíniques del LES habitualment comprenen l'aparició d'una sèrie de símptomes constitucionals juntament amb l'afectació específica de diferents òrgans¹.

La fatiga és el símptoma més comú i, habitualment, el més debilitant en els pacients amb LES. Sol afectar el 80-100% dels pacients i s'associa a una disminució en la tolerància a l'exercici. Altres símptomes constitucionals molt prevalents són la febre i les alteracions en el pes corporal^{1,4}.

Les manifestacions musculoesquelètiques més habituals són l'artràlgia i la miàlgia, que poden afectar el 95% dels pacients⁵. També és molt freqüent l'aparició d'artritis, que sol afectar principalment les mans, però també els canells i els genolls i, en alguns casos, pot ser asimètrica. En un percentatge reduït de pacients també poden donar-se deformitats articulars^{1,4}.

Altres manifestacions del LES amb una prevalença elevada són les manifestacions mucocutànies. Aproximadament un 70% dels pacients presenten fotosensibilitat cutània. També és molt característica l'aparició de l'eritema malar, sobre les galtes i el nas, i l'eritema discoide, de naturalesa inflamatòria. L'aparició d'úlceres nasals i/o orals no doloroses, l'alopecàcia i la síndrome de Raynaud són manifestacions inespecífiques comunes en aquests pacients^{1,4,5}.

La nefritis és la manifestació més greu del LES i juntament amb les infeccions constitueix la principal causa de mortalitat durant els primers deu anys d'evolució⁵. Tot i que únicament un 50% dels pacients desenvolupen clínicament manifestacions renals de la malaltia, els estudis histopatològics demostren afectació renal en la pràctica totalitat dels pacients. Habitualment, la nefritis lúpica es manifesta mitjançant hipertensió, hematúria i proteïnúria (aproximadament un 50% dels pacients desenvolupen una síndrome nefròtica)^{1,4}.

Les principals manifestacions neurològiques i neuropsiquiàtriques inclouen defectes cognitius, convulsions, psicosi, deliri, encefalopatia, cefalea i meningitis asèptica, entre d'altres^{1,4}. Des del punt de vista hematològic, és molt habitual l'aparició de citopènies (leucopènia, limfopènia, anèmia, trombocitopènia), així com de limfadenopatia i esplenomegalia⁴.

Altres manifestacions freqüents de la malaltia són la pericarditis, la miocarditis i l'endocarditis; la pleuritis, l'embassament pleural, la pneumonitis, la fibrosi intersticial i la hipertensió pulmonar; la síndrome de Sjögren, la conjuntivitis, la vasculitis retinal i la neuritis òptica; les nàusees, els vòmits, l'increment de les concentracions d'enzims hepàtics i la vasculitis intestinal⁵.

Tanmateix, s'han identificat diversos factors predisposants de la malaltia, com l'exposició al sol i les radiacions ultraviolades, les infeccions, l'estrès, la cirurgia i l'embaràs¹.

Les dades reportades de prevalença del LES en població general varien de 20 a 150 casos/100.000 habitants^{3,6} i el situen en el llindar de la definició de malaltia rara (prevalença menor de 5 casos/10.000 habitants).

Hi ha diferències en la prevalença en funció del sexe, essent les dones les que presenten unes taxes més altes, que se situen entre els 164 (caucasianes) i els 406 (afroamericanes) casos per 100.000 habitants⁶. D'altra banda, la relació entre dones i homes afectats varia en funció del grup d'edat. El LES és una malaltia que afecta principalment dones en edat fèrtil, fet que s'ha relacionat en part amb causes hormonals. En aquest segment d'edat, la relació dona:home se situa en 11:1². En nens, aquesta relació és aproximadament 3:1 i en poblacions de major edat, 8:1⁶.

També s'observa una diferència en la prevalença segons la raça. S'ha descrit que el LES és més prevalent entre la població d'origen asiàtic, afroamericà, afrocaribeny i hispànic que entre els americans d'origen europeu. De la mateixa manera, també presenta una major prevalença entre els indis asiàtics que entre els caucasiens en el Regne Unit. D'altra banda, el LES és molt infreqüent a l'Àfrica negra⁶.

En l'àmbit espanyol, s'han realitzat diversos estudis de prevalença del LES en població adulta. Un estudi recent sobre la població >15 anys de la província de Lugo ha reportat una prevalença de 17,5 casos per 100.000 habitants (29,2/100.000 en dones i 5,8/100.000 en homes)⁷. En un estudi anterior a la Comunitat Autònoma del Principat d'Astúries, es va descriure una prevalença de 34,12 casos/100.000 habitants. El grup més freqüentment afectat va ser el de les dones entre 15 i 49 anys (76,17 casos/100.000 habitants)⁸.

El LES pot presentar un pronòstic molt variable en funció de cada pacient individual. La història natural de la malaltia abasta un ampli ventall de situacions clíniques possibles, des de casos relativament benignes a casos amb progressió ràpida i afectació orgànica fulminant, que poden comportar la mort. En la majoria dels casos, el patró més habitual és una successió de períodes de remissió (que poden tenir una durada d'anys) i recaiguda^{2,9}.

La mortalitat dels pacients amb LES s'ha reduït dràsticament en les últimes dècades. En els anys 50, la taxa de supervivència a cinc anys era menor del 50%; actualment, la taxa de supervivència a deu anys supera el 90%⁹. Aquesta reducció en les taxes de mortalitat es pot atribuir a un diagnòstic precoç (que inclou casos més lleus), a una millora en els tractaments per a les manifestacions específiques de la malaltia i als avenços en l'assistència mèdica en general².

En els primers anys de la malaltia, les causes principals de mortalitat estan relacionades amb les manifestacions greus pròpies del LES (afectació greu del sistema nerviós central -SNC-, renal o cardiovascular) i les infeccions degudes a la immunosupressió (principalment en pacients que reben dosis altes de corticoides i ciclofosfamida). En etapes més evolucionades de la malaltia, les causes més importants de mort són l'infart agut de miocardi, l'ictus secundari a aterosclerosi accelerada i certs tipus de neoplàsia com el limfoma no Hodgkin i el càncer de pulmó^{2,9}.

A més, en diferents estudis s'han identificat una sèrie de factors de mal pronòstic predictius de mortalitat com ara: malaltia renal, hipertensió, sexe masculí, edat jove, inici en edat avançada, baix nivell socioeconòmic, raça negra, presència d'anticossos antifosfolípids, síndrome antifosfolípida i activitat elevada de la malaltia⁹.

Qualitat de vida

El LES té un impacte significatiu sobre la qualitat de vida dels pacients, i s'associa a uns costos assistencials elevats i a una pèrdua de la productivitat^{10,11}. La qualitat de vida dels pacients amb LES presenta una elevada variabilitat interindividual i dependrà de molts elements. Per tal d'avaluar-la, s'han fet servir diferents eines, la més comuna de les qual és el qüestionari SF-36¹⁰.

En els estudis de qualitat de vida, els factors que s'han associat amb més freqüència a una reducció de la qualitat de vida dels pacients són: l'increment en l'activitat de la malaltia i en el dany orgànic, una mala condició física i un suport familiar i social escàs¹⁰. Altres factors que s'han identificat com a determinants en la qualitat de vida són la fatiga, el dolor i la mala qualitat del son¹². També s'ha observat que els pacients que presenten certes manifestacions clíniques de la malaltia (afectació cutània o malaltia renal terminal) tenen una menor qualitat de vida respecte a la resta de pacients¹⁰.

Comparativament, els estudis demostren que l'impacte del LES en la qualitat de vida dels pacients és similar al de malalties com la sida, l'artritis reumatoide, l'artritis psoriàsica, la hipertensió, la diabetis, l'infart de miocardi o la insuficiència cardíaca congestiva¹⁰.

Diagnòstic

D'acord amb les guies clíniques de maneig de LES de la Societat Espanyola de Medicina Interna, el diagnòstic de LES ha de realitzar-se en base a la història clínica i l'exploració física i a la realització d'estudis d'autoimmunitat i d'altres proves analítiques o d'imatge, depenent dels òrgans que es sospita que estiguin afectats¹³.

Actualment, el diagnòstic de LES es basa en els criteris de classificació del Col·legi Americà de Reumatologia (ACR de la sigla en anglès) elaborats l'any 1982 i revisats l'any 1997 (Taula 1)^{14,15}. Per tal de poder diagnosticar a una persona de LES, és necessària la presència, en algun moment durant el decurs evolutiu de la malaltia, de quatre o més d'aquests criteris. L'especificitat i la sensibilitat d'aquesta classificació per al diagnòstic del LES són del 95 i del 75%, respectivament. En l'àmbit de la pràctica clínica, però, un metge pot diagnosticar LES a pacients que no necessàriament compleixin aquests criteris.

Taula 1. Criteris del Col·legi Americà de Reumatologia per al diagnòstic de lupus eritematós sistèmic (LES) (actualització de 1997)¹⁵

Criteri	Definició
Erupció malar	Eritema fix, pla o elevat, sobre l'eminència malar amb tendència a respectar els plecs nasolabials
Erupció discoide	Plaques eritematoses elevades amb escates queratòtiques i taps fol·liculars; de vegades amb retracció en les lesions antigues
Fotosensibilitat	Erupció cutània resultant d'una reacció anormal a la llum solar, segons història clínica o examen físic
Úlceres orals	Ulceració oral o nasofaríngia, habitualment indolora, observada per un clínic
Artritis	No erosiva en dues o més articulacions perifèriques, caracteritzada per hipersensibilitat al tacte, tumefacció o embassament articular
Serositis	Pleuritis: història de dolor pleurític o fregament pleural o embassament pleural o, Pericarditis: documentada per electrocardiograma o fregament pericardíac o embassament pericardíac
Trastorns renals	Proteïnúria persistent major de 0,5 g/dia o superior a 3+ si no es quantifica, o Cilindres cel·lulars: eritròcits, hemoglobina, granulars, tubulars o mixtos
Trastorns neurològics	Convulsions: en absència de toxicitat medicamentosa i alteracions metabòliques conegudes com urèmia, cetoacidosis i alteracions electrolítiques, o Psicosis: en absència de toxicitat medicamentosa i alteracions metabòliques conegudes com urèmia, cetoacidosis i alteracions electrolítiques
Trastorns hematològics	Anèmia hemolítica amb reticulocitosi, o Leucopènia menor de 4.000/mm ³ en dues o més ocasions, o Limfopènia menor de 1.500/mm ³ en dues o més ocasions, o Trombocitopènia menor de 100.000/mm ³ en absència de toxicitat medicamentosa
Trastorns immunològics	Una titulació anormal d'anticossos antiDNA natiu, o Presència d'anticossos contra l'antigen nuclear Sm, o Troballa d'anticossos antifosfolípid: Nivells sèrics anormals d'anticossos anticardiolípin (IgG o IgM), Un resultat positiu per l'anticoagulant lúpic utilitzant una metodologia estàndard, o Un resultat fals positiu durant un mínim de sis mesos i confirmat per immobilització de <i>Treponema pallidum</i> o per la prova d'absorció d'anticossos fluorescents de <i>treponema</i>
Anticossos antinuclears	Una titulació anormal d'anticossos antinuclears per immunofluorescència o una prova equivalent en qualsevol moment i en absència de medicaments implicats

Seguiment

El seguiment del pacient amb LES sovint es complica a causa de l'existència d'exacerbacions i brots de gravetat variable. L'avaluació de l'activitat de la malaltia s'ha de fer mitjançant la combinació de la història clínica, l'examen físic, les proves funcionals

específiques d'òrgan i els estudis serològics⁹. En aquest context, s'han desenvolupat múltiples eines per avaluar l'activitat del LES que són, en general, llargues i complicades a causa de l'heterogeneïtat en les manifestacions. Aquestes característiques fan difícil la seva utilització en la pràctica clínica, tot i que són d'ús habitual en els assaigs clínics.

Escales de mesura de l'activitat i de resposta en pacients amb LES¹⁶

Les dues escales principals de mesura de l'activitat utilitzades en els estudis de LES són: la SELENA-SLEDAI i la BILAG.

ESCALA SELENA-SLEDAI¹⁷

És una evolució de l'escala SLEDAI¹⁸. Consisteix en una llista de vint-i-quatre variables (setze clíniques i vuit de laboratori) ponderades d'1 a 8 que identifiquen sengles manifestacions de la malaltia, amb una definició determinada d'activitat per cadascuna. L'avaluació es realitza segons la presència o absència de manifestacions en els deu dies anteriors. El rang de la puntuació final, que consisteix en la suma de les puntuacions individuals, és de 0 a 105. S'han reportat com a clínicament significatives una millora ≥ 7 punts i un empitjorament ≤ 8 punts en la puntuació¹⁹.

ESCALA BILAG²⁰

Consisteix en un qüestionari de valoració per sistema orgànic de vuitanta-sis preguntes, en què el clínic avalua les manifestacions orgàniques de l'últim mes de l'1 al 4 segons hagin millorat, mantingut, empitjorat o aparegut, respectivament, per tal de determinar la intenció de tractar. Per a cada sistema d'òrgans, es combinen diferents variables (manifestacions clíniques i resultats de laboratori) de manera informàtica per aconseguir una puntuació final. La puntuació final per a cada òrgan va de la A a la E:

- A** – malaltia molt activa, que requereix tractament immunosupressor i/o una dosi de prednisolona >20 mg/dia
- B** – malaltia amb activitat moderada, que requereix tractament immunosupressor/simptomàtic de menor intensitat
- C** – malaltia estable lleu
- D** – sense activitat actual en un sistema prèviament afectat (situació resolta)
- E** – òrgan o sistema mai afectat

ÍNDEX DE RESPOSTA DEL LES (SRI)²¹

És una eina desenvolupada a partir de les dades obtingudes en un assaig clínic de fase II en què es comparava belimumab amb placebo en pacients amb LES²². Es tracta d'un índex compost que avalua la resposta dels pacients amb LES al tractament farmacològic. Per tal de classificar un pacient com a responent, cal que en compleixi tres criteris:

- Reducció ≥ 4 punts en la puntuació SELENA-SLEDAI
- No aparició d'una puntuació BILAG A nova o ≤ 1 BILAG B nova en el domini d'òrgans
- No empitjorament (augment $< 0,3$ punts) en la puntuació de l'escala d'avaluació global per part del metge (PGA), una escala analògica visual en què el metge valora la condició clínica del malalt de LES atorgant-li una puntuació de 0 a 3, en què 0 correspon a malaltia no activa i 3 a malaltia greu¹⁷.

Tractament

Tractament farmacològic

Actualment no existeix un tractament etiològic o curatiu definitiu per al LES, de manera que hi ha una gran variabilitat terapèutica entre els diferents centres i especialistes. Habitualment, se solen tractar les manifestacions de la malaltia i no la malaltia de manera general. Globalment, no es pot establir una pauta general de tractament, el qual ha de ser flexible i adaptar-se en cada moment a la situació clínica del pacient, amb qui cal consensuar i avaluar beneficis i riscos¹³.

L'objectiu general del tractament és controlar l'activitat de la malaltia i evitar tant com es pugui l'aparició de brots, atès que d'aquesta manera també es pot prevenir el dany irreversible que se'n derivi¹³.

Els fàrmacs més utilitzats per al tractament del LES són:

- Antipalúdics (principalment la hidroxicloroquina). Són fàrmacs d'elecció per a la majoria de pacients amb LES i els únics amb la indicació específica de LES aprovada. S'utilitzen principalment per al tractament de les manifestacions cutànies i musculoesquelètiques. Administrats a llarg termini prevenen el dany orgànic renal i de l'SNC.
- Antiinflamatoris no esteroïdals (AINE). S'utilitzen principalment per al tractament de les manifestacions musculoesquelètiques de la malaltia i la serositis.
- Glucocorticoides. Molt útils en les situacions agudes. En tractaments a llarg termini presenten una toxicitat elevada, i se solen reservar (a dosis altes) per a pacients amb afectació orgànica greu.
- Immunosupressors
 - Ciclofosfamida, utilitzada en situacions amb afectació orgànica greu (nefropatia greu, vasculitis cerebral, etc.).
 - Micofenolat de mofetil, per a les nefropaties greus.
 - Metotrexat, en casos d'artritis.
 - Azatioprina, especialment en casos d'anèmia hemolítica greu.
 - Inhibidors de la calcineurina, poc utilitzats però amb certa utilitat en nefropaties.
 - Rituximab, en ús *off-label* principalment en casos d'anèmia hemolítica greu, com a alternativa a l'azatioprina.

Tot i l'ús habitual d'aquests fàrmacs, hi ha pocs assaigs clínics aleatoritzats (ACA) que en demostrin l'eficàcia en el tractament del LES. A més, aquests estudis acostumen a presentar importants limitacions (habitualment una mostra reduïda de pacients i una selecció excessiva d'aquests), cosa que fa augmentar el grau d'incertesa sobre el seu efecte^{13,23}.

Mesures generals

Encara que el patró i la gravetat de l'afectació orgànica és la que determina el tractament farmacològic específic, hi ha una sèrie de mesures generals aplicables a tots els pacients amb LES com l'ús de protectors solars, el control dietètic (pèrdua de pes), l'exercici físic, o el fet d'evitar el consum de tabac i les situacions d'estrès^{9,23}.

En funció del tractament farmacològic per al LES i de la situació clínica, es pot considerar l'ús d'aspirina a dosis baixes, calci i vitamina D, bifosfonats, estatines i antihipertensius (incloent-hi inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina). Els estrògens s'hi poden utilitzar, però cal fer una avaluació dels riscos associats²³.

El LES en el context català

Segons dades de la Societat Espanyola de Reumatologia, el nombre estimat d'afectats de LES a Catalunya és de 5.804 pacients (91 casos/100.000 habitants)²⁴.

El seguiment dels pacients amb LES es realitza habitualment des dels serveis de medicina interna, de reumatologia i, en menor mesura, de dermatologia, en funció de l'hospital de referència. La implicació d'altres serveis mèdics (nefrologia, hematologia, etc.) en l'atenció a aquests pacients depèn de les manifestacions clíniques de cada pacient.

Segons l'opinió d'experts de l'àmbit local, el tractament de la malaltia no està protocol·litzat a Catalunya, i depèn en gran mesura del criteri del clínic. En general, però, se segueixen les guies i recomanacions de les societats científiques espanyoles (Societat Espanyola de Medicina Interna) i europees (Lliga Europea contra el Reumatisme) per al maneig dels pacients amb LES.

Belimumab (Benlysta®)

Belimumab és un anticòs monoclonal humà de IgG1λ, produït a partir de la línia cel·lular de mamífers (NS0) mitjançant tecnologia del DNA recombinant, que s'uneix específicament a la forma soluble de la proteïna estimuladora de limfòcits B humans (BLyS) bloquejant la unió d'aquesta al seu respectiu receptor a les cèl·lules B. Belimumab inhibeix la supervivència de cèl·lules B, incloent-hi les cèl·lules B areactives, i redueix la diferenciació de cèl·lules B a cèl·lules plasmàtiques productores d'immunoglobulines. Els nivells de BLyS estan elevats en pacients amb LES i existeix una associació directa entre aquests i l'activitat de la malaltia, tot i que no es coneix completament la seva contribució a la fisiopatologia del LES²⁵.

Benlysta® va ser aprovat per l'Agència Europea de Medicaments (EMA) el juliol de 2011 com a tractament adjuvant en pacients adults amb LES actiu, amb autoanticossos positius, amb un alt grau d'activitat de la malaltia (p. ex. antiDNAdc positiu i baix nivell de complement) tot i tractament estàndard²⁵. Està comercialitzat pel laboratori GlaxoSmithKline i no està declarat com a medicament orfe.

No es disposa de dades sobre els efectes de belimumab en pacients amb nefritis lúpica activa greu o lupus amb afectació activa greu de l'SNC i no es recomana el tractament amb belimumab en aquestes condicions²⁵.

La pauta recomanada de belimumab és una perfusió de 10 mg/Kg els dies 0, 14 i 28 i posteriorment en intervals de quatre setmanes. Tanmateix, es pot administrar premedicació que consisteix en un antihistamínic i un antipirètic. Si no hi ha millora en el control de la malaltia després de sis mesos de tractament, cal valorar-ne la interrupció²⁵.

Benlysta® es presenta en forma de pols en vials que contenen 120 mg i 400 mg. La reconstitució es farà amb aigua per injectables fins assolir una concentració de 80 mg/mL i posteriorment caldrà dissoldre'l en 250 mL de solució de clorur sòdic al 0,9% i administrar-ho en perfusió durant una hora²⁵.

El preu de venda del laboratori (PVL) de les presentacions de Benlysta® de 120 mg i de 400 mg és de 151,35 € i de 503,51 €, respectivament, i se n'ha establert la dispensació com a medicament d'ús hospitalari²⁶.

Per a més informació sobre Benlysta®, consulteu la fitxa tècnica en l'Annex 1.

OBJECTIUS

Revisar l'eficàcia, la seguretat i l'eficiència del belimumab en el tractament del LES en adults comparat amb qualsevol alternativa de tractament, incloent-hi placebo.

METODOLOGIA

La descripció detallada dels mètodes emprats en l'elaboració d'aquest document pot consultar-se en l'Annex 2.

RESULTATS

Resum de l'evidència clínica

S'han revisat dos assaigs clínics pivotals de fase III (estudis BLISS-52²⁷ i BLISS-76²⁸) i un estudi de suport de fase II (LBSL02)²² que avaluen l'eficàcia i la seguretat de l'ús de belimumab en el tractament del LES actiu (Taula 2).

Taula 2. Característiques principals dels estudis d'eficàcia de belimumab en pacients adults amb lupus eritematós sistèmic (LES)

Estudi	Disseny	Objectiu principal	Variable principal	Participants	Intervenció/Control
BLISS-52	<ul style="list-style-type: none"> - Fase III - Aleatoritzat - Comparat amb placebo - Cegament doble - Multicèntric 	<p>Avaluar l'eficàcia, la seguretat i la tolerabilitat del belimumab amb una atenció mèdica estàndard vs. placebo i atenció mèdica estàndard en pacients amb LES seropositiu.</p>	<p>Millora en l'índex de resposta del LES (SRI) a la setmana 52 (reducció ≥ 4 punts en la puntuació SELENA-SLEDAI; sense puntuació BILAG A nova o ≤ 1 BILAG B nova en el domini d'òrgans; sense empitjorament en la puntuació PGA [augment $< 0,3$ punts]) comparat amb les condicions basals.</p>	<p><u>Críteris d'inclusió</u> Persones majors de 18 anys que compleixen els críteris revisats de l'ACR per al LES i presenten malaltia activa (puntuació > 6 en l'escala SELENA-SLEDAI) en el moment del cribratge, anticossos antinuclears positius ($\geq 1:80$) o anticossos antiDNA de doble cadena (≥ 30 UI/mL), pauta de tractament estable amb dosis fixes de prednisona (0-40 mg/dia) o AINE o immunosupressors durant com a mínim els trenta dies previs a l'administració de la primera dosi del fàrmac d'estudi.</p>	<p><u>Grups intervenció</u> Belimumab 1 mg/Kg: Belimumab 1 mg/Kg i.v. en 1 h els dies 0, 14, 28 i cada 28 dies fins a la setmana 48, juntament amb atenció mèdica estàndard. Belimumab 10 mg/Kg: Belimumab 10 mg/Kg i.v. en 1 h els dies 0, 14, 28 i cada 28 dies fins a la setmana 48, juntament amb atenció mèdica estàndard.</p>
				<p><u>Críteris d'exclusió</u> - Nefropatia lúpica activa greu - Lupus amb afectació de l'SNC - Embaràs - Tractament previ amb un fàrmac contra els limfòcits B (incloent-hi rituximab) - Administració de ciclofosfamida i.v. menys de sis mesos abans del reclutament - Immunoglobulines i.v., anti-TNF, anakinra, plasmafèresi o prednisona (> 100 mg/dia) menys de tres mesos abans del reclutament - Tractament previ amb algun agent biològic en investigació (any anterior) - Immunització amb una vacuna viva en el mes anterior.</p>	<p><u>Grup control</u> Placebo i.v. en 1 h els dies 0, 14, 28 i cada 28 dies fins a la setmana 48, juntament amb atenció mèdica estàndard.</p>
BLISS-76				<p><u>Críteris d'inclusió</u> Persones majors de 18 anys que compleixen els críteris revisats de l'ACR per al LES i presenten malaltia activa (puntuació > 6 en l'escala SELENA-SLEDAI) en el moment del cribratge, anticossos antinuclears positius ($\geq 1:80$) o anticossos antiDNA de doble cadena (≥ 30 UI/mL), pauta de tractament estable amb dosis fixes de prednisona (0-40 mg/dia) o AINE o immunosupressors durant com a mínim els trenta dies previs a l'administració de la primera dosi del fàrmac d'estudi.</p>	<p><u>Grups intervenció</u> Belimumab 1 mg/Kg: Belimumab 1 mg/Kg i.v. en 1 h els dies 0, 14, 28 i cada 28 dies fins a la setmana 72, juntament amb atenció mèdica estàndard. Belimumab 10 mg/Kg: Belimumab 10 mg/Kg i.v. en 1 h els dies 0, 14, 28 i cada 28 dies fins a la setmana 72, juntament amb atenció mèdica estàndard.</p>
				<p><u>Críteris d'exclusió</u> - Nefropatia lúpica activa greu - Lupus amb afectació de l'SNC - Embaràs - Tractament previ amb un fàrmac contra els limfòcits B (incloent-hi rituximab) - Administració de ciclofosfamida i.v. menys de sis mesos abans del reclutament - Immunoglobulines i.v., anti-TNF, anakinra, plasmafèresi o prednisona (> 100 mg/dia) menys de tres mesos abans del reclutament - Tractament previ amb algun agent biològic en investigació (any anterior) - Immunització amb una vacuna viva en el mes anterior.</p>	<p><u>Grup control</u> Placebo i.v. en 1 h els dies 0, 14, 28 i cada 28 dies fins a la setmana 72, juntament amb atenció mèdica estàndard.</p>

Estudi	Disseny	Objectiu principal	Variable principal	Participants	Intervenció/Control
LBSL02	<ul style="list-style-type: none"> - Fase II - Aleatoritzat - Comparat amb placebo - Cegament doble - Multicèntric 	<p>Avaluar l'eficàcia, la seguretat, la tolerabilitat i l'activitat biològica del belimumab amb una atenció mèdica estàndard vs. placebo i atenció mèdica estàndard en pacients amb LES actiu.</p>	<p>- Percentatge de canvi en la puntuació SELENA-SLEDAI a la setmana 24 respecte de les condicions basals.</p> <p>- Temps fins a l'aparició del primer brot lleu/moderat o greu de la malaltia segons la definició del l'índex de brots SELENA-SLEDAI</p>	<p><u>Criteris d'inclusió</u></p> <p>Persones majors de 18 anys que compleixen els criteris revisats de l'ACR per al LES i presenten malaltia activa (puntuació >4 en l'escala SELENA-SLEDAI) en el moment del cribratge, història d'autoanticossos, però sense necessitat de presentar-los en el moment del cribratge, pauta de tractament estable amb dosis fixes de prednisona (5-40 mg/dia) o AINE o immunosupressors durant com a mínim els seixanta dies previs a l'administració de la primera dosi del fàrmac d'estudi.</p>	<p><u>Grups intervenció</u></p> <p><i>Belimumab 1 mg/Kg:</i> Belimumab 1 mg/Kg i.v. en 2 h els dies 0, 14, 28 i cada 28 dies fins a la setmana 52, juntament amb atenció mèdica estàndard.</p> <p><i>Belimumab 4 mg/Kg:</i> Belimumab 4 mg/Kg i.v. en 2 h els dies 0, 14, 28 i cada 28 dies fins a la setmana 52, juntament amb atenció mèdica estàndard.</p> <p><i>Belimumab 10 mg/Kg:</i> Belimumab 10 mg/Kg i.v. en 2 h els dies 0, 14, 28 i cada 28 dies fins a la setmana 52, juntament amb atenció mèdica estàndard.</p> <p><u>Grup control</u></p> <p>Placebo i.v. en 2 h els dies 0, 14, 28 i cada 28 dies fins a la setmana 52, juntament amb atenció mèdica estàndard.</p>
				<p><u>Criteris d'exclusió</u></p> <p>- Nefropatia lúpica activa greu</p> <p>- Lupus amb afectació de l'SNC</p> <p>- Embaràs</p> <p>- Immunoglobulines i.v., ciclosporina, ciclofosfamida, plasmafèresi o prednisona (>100 mg/dia) menys de tres mesos abans del reclutament</p> <p>- Història de transplantament renal</p> <p>- Història d'hipogammaglobulinèmia o deficiència de IgA</p>	

Característiques dels estudis

Les característiques principals dels estudis avaluats (disseny, objectiu principal, variable principal, criteris d'inclusió i exclusió i intervenció) queden descrites en la Taula 2.

Estudis pivotals BLISS-52 i BLISS-76^{27,28}

Els estudis pivotals BLISS-52 i BLISS-76 presenten característiques molt similars. La principal diferència entre tots dos és la durada de la intervenció i del seguiment. En el BLISS-52 es va administrar el fàrmac d'estudi durant 48 setmanes, i la valoració final es va realitzar a les 52 setmanes. D'altra banda, en el BLISS-76, el fàrmac d'estudi es va administrar durant 72 setmanes i el seguiment complet va ser de 76 setmanes. Tot i aquesta diferència en el temps de seguiment, la variable principal i compartida d'ambdós estudis (millora en l'SRI) s'avalua a les 52 setmanes. La diferència en el temps de seguiment comporta l'existència d'una variable major secundària que només s'avalua en l'estudi BLISS-76 (taxa de resposta segons l'SRI a la setmana 76). La resta de variables majors secundàries són comunes:

- Proporció de pacients amb una reducció de com a mínim 4 punts en la puntuació SELENA-SLEDAI a la setmana 52 comparat amb les condicions basals.
- Mitjana de canvi en la puntuació segons la PGA a la setmana 24.

- Mitjana de canvi en la puntuació SF-36 a la setmana 24.
- Proporció de pacients amb una reducció mitjana en la dosi de prednisona de com a mínim un 25% des de la dosi basal fins una dosi de 7,5 mg/dia o menys durant les setmanes 40 a 52.

Una altra diferència entre ambdós estudis va ser la localització geogràfica: mentre que l'estudi BLISS-52 es va desenvolupar a l'Amèrica del Sud, a la regió d'Àsia-Pacífic i a països de d'Europa de l'Est, l'estudi BLISS-76 va reclutar pacients procedents de l'Amèrica del Nord, l'Amèrica Central i Europa.

En relació amb els aspectes de seguretat, no es van definir variables de resultat en cap dels dos estudis, i únicament es va realitzar un seguiment dels esdeveniments adversos, que van ser codificats i classificats (vegeu l'Annex 3).

Estudi de suport LBSL02²²

L'estudi de suport LBSL02 va ser anterior als estudis pivotals i els seus resultats es van utilitzar per al disseny d'aquests.

Les principals diferències quant a les característiques entre aquest estudi i els estudis pivotals són els criteris d'inclusió i les variables de resultat. Els criteris d'inclusió són en general menys restrictius que en els estudis pivotals posteriors, principalment en relació amb la puntuació requerida segons l'escala SELENA-SLEDAI i amb la presència d'autoanticossos. Les variables principals de resultat es basen en el canvi en la puntuació SELENA-SLEDAI i en el temps fins a l'aparició de brots de la malaltia. Els detalls de les característiques de l'estudi es poden consultar a les taules d'evidència (Annex 3).

Respecte a la seguretat, les característiques són les mateixes que les descrites anteriorment per als estudis pivotals.

Qualitat metodològica dels estudis

Els dos estudis pivotals són ACA de fase III, amb cegament doble, multicèntrics i controlats amb placebo. L'estudi de suport és un estudi de fase II amb les mateixes característiques generals que els anteriors quant al disseny.

No es descriu el mètode de generació de la seqüència d'aleatorització per a cap dels estudis avaluats. L'aleatorització es va estratificar en els estudis pivotals segons la puntuació SELENA-SLEDAI (6-9 vs. ≥ 10), la concentració de proteïnúria (< 2 g/24 h vs. ≥ 2 g/24 h) en el cribratge i l'origen ètnic (descendent africà o americà indígena vs. altres). En l'estudi de suport, l'estratificació es va realitzar únicament en funció de la puntuació SELENA-SLEDAI, però amb un punt de tall menor (4-7 vs. ≥ 8) que inclou pacients amb una menor activitat de la malaltia.

La ràtio d'assignació en els estudis pivotals va ser 1:1:1 a cadascuna de les branques de tractament (belimumab 1 mg/Kg, belimumab 10 mg/Kg o placebo). L'aleatorització la va realitzar el farmacèutic (no cegat) de cada centre mitjançant un sistema de resposta de veu interactiu centralitzat, que es consideraria adequat per evitar el biaix en l'assignació. En

l'estudi BLISS-52, la llista d'aleatorització la va facilitar el mateix laboratori. No se'n descriu l'origen en l'altre estudi. No es descriu la ràtio d'assignació en l'estudi LBSL02, però s'interpreta una ràtio 1:1:1:1 per als quatre grups de tractament.

Tots tres estudis es defineixen com a cegament doble. En els estudis pivotals s'especifica que pacients, investigadors, coordinadors de l'estudi i patrocinadors estaven cegats a l'assignació del tractament fins al tancament de la base de dades. La preparació del fàrmac d'estudi es va realitzar a la farmàcia de cada centre i es va assignar a monitors diferents la responsabilitat dels aspectes cegats (clínic) i no cegats (preparació del fàrmac d'estudi) de l'estudi. En l'estudi de suport, no s'especifiquen aspectes de cegament ni sobre la preparació de la medicació.

El seguiment dels pacients es descriu correctament en tots tres casos. Es van especificar les pèrdues de seguiment i es va realitzar l'anàlisi de les dades sobre la població per intenció de tractar modificada, que es va definir com tots els pacients que van ser aleatoritzats i van rebre almenys una dosi del fàrmac d'estudi. No es van observar diferències entre grups en les raons per discontinuar el tractament i sembla poc probable que les pèrdues de seguiment esbiaixin els resultats en cap dels tres estudis.

El càlcul de la grandària de la mostra va ser el mateix en ambdós estudis pivotals. Es va determinar la necessitat d'incloure 810 pacients a cada estudi (270 per grup) per aconseguir un 90% de poder estadístic amb un nivell de significació bilateral del 5% per detectar una diferència absoluta en la variable principal (taxa de resposta segons l'SRI) del 14% a la setmana 52 entre el grup de belimumab 10 mg/Kg i el grup placebo.

En l'estudi de suport, el càlcul es va basar en els dos objectius primaris d'eficàcia. L'estudi es va dissenyar per tenir com a mínim el 80% de poder estadístic amb un nivell de significació del 2,5% per detectar en un dels grups actius: 1) una millora del 25% absolut o del 100% relatiu en el percentatge de canvi des de la puntuació basal en l'índex SELINA-SLEDAI (assumint-ne una disminució mitjana del 25% en el grup placebo i una desviació estàndard del 50%) a la setmana 24; i 2) una reducció en el percentatge de pacients que presenten un brot de LES a la setmana 52 del 65% en el grup placebo al 43% en qualsevol dels grups de tractament.

No es van observar diferències estadísticament significatives en les característiques basals dels pacients en cap dels tres estudis avaluats.

Es considera que els dos estudis pivotals tenen molt poc risc de biaix en relació amb les respectives variables principals d'estudi amb un grau d'evidència 1++ en l'escala SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). L'estudi de suport LBSL02 presenta poc risc de biaix, amb un grau d'evidència 1+ en l'escala SIGN.

Eficàcia de belimumab en el tractament del LES

A continuació es descriuen els resultats d'eficàcia de belimumab en comparació de placebo, afegit a atenció mèdica estàndard en el tractament del LES. Els resultats es presenten en funció de la variable d'estudi.

Estudis pivotals^{27,28}

Proporció de pacients amb millora en l'SRI a la setmana 52 comparat amb les condicions basals (Variable principal)

La taxa de resposta a la setmana 52 mesurada segons l'índex SRI va ser significativament superior per al grup de belimumab 10 mg/Kg que per al de placebo en els dos estudis pivotals, tot i que el percentatge de pacients responedors va ser sensiblement inferior en l'estudi BLISS-76 (43,2%) que en l'estudi BLISS-52 (58%).

En relació amb la dosi d'1 mg/Kg de belimumab, la diferència amb el grup placebo en la taxa de resposta segons l'SRI únicament va ser estadísticament significativa en l'estudi BLISS-52 (Taula 3).

Taula 3. Resultat de la variable principal en els estudis BLISS-52 i BLISS-76

	Belimumab 1 mg/Kg	Belimumab 10 mg/Kg	Placebo	Belimumab 1 mg/Kg vs. placebo		Belimumab 10 mg/Kg vs. placebo	
				OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
BLISS-52	148/288 (51%)	167/290 (58%)	125/287 (44%)	1,55 (1,10-2,19)	0,0129	1,83 (1,30-2,59)	0,0006
BLISS-76	110/271 (40,6%)	118/273 (43,2%)	92/275 (33,5%)	-	0,089	-	0,017

Variables secundàries d'eficàcia

Els resultats de les variables secundàries d'eficàcia dels estudis pivotals especificades per protocol com a variables majors queden resumits en la Taula 4.

Taula 4. Resultats de les principals variables secundàries d'eficàcia dels estudis pivotals

	Belimumab 1 mg/Kg	Belimumab 10 mg/Kg	Placebo	Belimumab 1mg/Kg vs. placebo		Belimumab 10 mg/Kg vs. placebo	
				OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Reducció ≥4 punts en SELENA-SLEDAI (setmana 52) (proporció pacients)							
BLISS-52	153/288 (53%)	169/290 (58%)	132/287 (46%)	1,51 (1,07-2,14)	0,0189	1,71 (1,21-2,41)	0,0024
BLISS-76	116/271 (42,8%)	127/273 (46,5%)	97/275 (35,3%)	-	NS	-	0,006
Reducció dosi prednisona ≥25% fins dosi ≤7,5 mg/dia (setmanes 40 a 52) (proporció pacients)							
BLISS-52	42/204 (21%)	38/204 (19%)	23/192 (12%)	1,89 (1,08-3,31)	0,0252	1,75 (0,99-3,01)	0,0526
BLISS-76	25/130 (19,2%)	21/120 (17,5%)	16/126 (12,7%)	-	NS	-	NS
Taxa de resposta segons SRI (setmana 76) (proporció pacients)							
BLISS-76	106/271 (39,1%)	105/273 (38,5%)	89/275 (32,4%)	-	0,11	-	0,13
				Dif. absoluta (IC 95%)	p	Dif. absoluta (IC 95%)	p
Mitjana de canvi en PGA (setmana 24) (mínims quadrats, error estàndard)							
BLISS-52	-0,39 (0,04)	-0,50 (0,04)	-0,35 (0,04)	-0,05 (-0,13-0,04)	0,2712	-0,15 (-0,23-(-0,07))	0,0003
BLISS-76	-0,47	-0,44	-0,49	0,02	NS	0,05	NS
Mitjana de canvi en SF-36 (setmana 24) (mínims quadrats, error estàndard)							
BLISS-52	3,39 (0,53)	3,34 (0,55)	3,26 (0,54)	0,13 (-0,95-1,21)	0,8127	0,08 (-1,00-1,15)	0,8870
BLISS-76	3,78	3,21	3,25	0,43	NS	-0,14	NS

NS: no significatiu; SRI: índex de resposta del LES; PGA: escala d'avaluació global de la condició clínica per part del metge

La proporció de pacients que van presentar una reducció clínicament rellevant en l'activitat de la malaltia (reducció ≥ 4 punts en la puntuació SELENA-SLEDAI) a la setmana 52 va ser significativament superior en el grup de belimumab 10 mg/Kg que en el grup placebo en ambdós estudis pivotals. També es va observar aquesta relació de superioritat en comparar el grup belimumab 1 mg/Kg i el grup placebo, però únicament en l'estudi BLISS-52.

En relació amb la resta de les variables que constitueixen la variable composta principal (no empitjorament segons escales BILAG i PGA), en l'estudi BLISS-76 únicament es van observar diferències significatives per a totes dues en la comparació entre belimumab i placebo per a la dosi d'1mg/Kg ($p < 0,05$ en tots dos casos), però no en el cas de la dosi de 10 mg/Kg. En l'estudi BLISS-52, es va observar una millora significativa en totes les comparacions excepte en el cas del no empitjorament segons l'escala BILAG entre el grup belimumab 1 mg/kg i el grup placebo (vegeu l'Annex 3).

En l'estudi BLISS-52 es van observar diferències estadísticament significatives entre el grup belimumab 1 mg/kg i placebo en el percentatge de pacients que van reduir la dosi de prednisona com a mínim un 25% respecte a la dosi basal fins a una dosi $\leq 7,5$ mg/dia entre les setmanes 40 i 52. La diferència observada entre el grup belimumab 10 mg/Kg i el grup placebo no va assolir significació estadística. En l'estudi BLISS-76 no es van observar diferències entre grups.

Quant a PGA, es va observar una millora estadísticament significativa en el canvi de la puntuació del grup belimumab 10 mg/Kg respecte a placebo (BLISS-52), però no en la comparació entre belimumab 1 mg/Kg i placebo. En l'estudi BLISS-76 no es van observar diferències entre grups.

No es van observar diferències entre grups en la puntuació del qüestionari de qualitat de vida SF-36 en cap dels dos estudis.

La taxa de resposta a la setmana 76 mesurada segons l'índex SRI (estudi BLISS-76) no va presentar diferències entre grups de tractament, les quals sí que s'havien observat a la setmana 52 (variable principal).

Anàlisi de subgrups

En una anàlisi *post hoc* realitzada en el procés d'avaluació del fàrmac per l'EMA es van identificar els subgrups de pacients que van presentar una millor resposta (pacients amb una titulació baixa de complement i antiDNAdc positius al començament de l'estudi). Els resultats d'aquesta anàlisi de subgrups en relació amb la variable principal i amb les variables secundàries majors disponibles s'han detallat a la Taula 5^{25,29}.

Taula 5. Resultats de l'anàlisi de subgrups amb una titulació baixa de complement i antiDNAdc positius al començament de l'estudi

Dades agrupades BLISS-76 i BLISS-52	Placebo (n=287)	Belimumab 10 mg/Kg (n=305)	p
Taxa de resposta segons SRI a la setmana 52	31,7%	51,5%	<0,0001
Taxa de resposta segons SRI modificat a la setmana 52 (excloent-ne canvis en el complement i en els anticossos antiDNAdc)	28,9%	46,2%	<0,0001
Reducció dosi prednisona $\geq 25\%$ fins a dosi $\leq 7,5$ mg/dia (setmanes 40 a 52) ^a	(n=173) 12,1%	(n=195) 18,5%	0,0964
Dades BLISS-76	Placebo (n=131)	Belimumab 10 mg/Kg (n=134)	p
Taxa de resposta segons SRI a la setmana 76	27,5%	39,6%	0,0160

a Entre els pacients amb una dosi de prednisona al començament $>7,5$ mg/dia.

Estudi de suport LBSL02²²

No es van observar diferències entre els diferents grups de tractament per a cap de les variables principals o secundàries majors especificades en el protocol en l'anàlisi de la població total estudiada.

Les dades específiques corresponents als resultats d'eficàcia de l'estudi LBSL02 es poden consultar en l'Annex 3.

Seguretat

La proporció de pacients que van experimentar com a mínim un esdeveniment advers o un esdeveniment advers greu (*serious adverse event*) durant el tractament va ser similar entre grups en els tres estudis avaluats.

El percentatge de pacients que van presentar una infecció greu (de graus 3 o 4 segons els criteris del *Common Terminology Criteria for Adverse Events* 4.0) va ser similar entre grups en els estudis pivotals. En l'estudi de suport, el percentatge observat va ser inferior en el grup placebo que en els grups de tractament. En el conjunt dels estudis avaluats, es va reportar una taxa d'infeccions greus del 5,2%, 6,8%, 6,3% i 5,2% en els grups placebo, belimumab 1 mg/Kg, 4 mg/Kg i 10 mg/Kg, respectivament. Segons dades de l'informe *European public assessment report* de l'EMA, la incidència de sèpsia va ser lleugerament superior per al belimumab (0,7% per al grup de 10 mg/Kg) en comparació de placebo (0,4%)³⁰.

La incidència de reaccions infusionals va ser superior en els grups de belimumab que en el grup de placebo en l'estudi BLISS-76, però no en l'estudi BLISS-52. D'altra banda, la incidència de reaccions infusionals greus va ser major per a belimumab que per a placebo en els dos estudis pivotals. No es reporten dades en l'estudi de suport, però s'especifica que un pacient va haver de discontinuar el tractament amb belimumab a causa d'una reacció infusional greu³⁰.

La taxa de trastorns psiquiàtrics observada en els pacients tractats amb belimumab (15%) va ser superior a l'observada en els pacients que van rebre placebo (12%). Aquest increment va ser principalment degut a la depressió, l'ansietat i l'insomni. En el conjunt dels estudis de belimumab (comparatius i no comparatius), es van reportar tres casos de suïcidi, un de temptativa de suïcidi i un de gest suïcida en els pacients tractats amb belimumab mentre que s'ha descrit un cas d'autolesió en els pacients tractats amb placebo³⁰.

Durant els períodes de seguiment dels estudis avaluats, es van reportar un total de catorze morts: tres (0,4%) en el conjunt de pacients que van rebre placebo, cinc (0,7%) en el grup belimumab 1 mg/Kg i sis (0,9%) en el grup belimumab 10 mg/Kg. Es va descriure una altra mort en el grup de belimumab 1 mg/Kg tres mesos després de l'última infusió de belimumab. Les causes de mort van ser les següents: tres per trastorns cardíacs (dos en el grup placebo, una de les quals secundària a una sèpsia, i una en el grup belimumab), tres per infeccions (belimumab), tres per fallida respiratòria (belimumab), dos per suïcidi (belimumab), dos per causa desconeguda (una en el grup placebo i una en els grups de belimumab), una per ictus isquèmic (belimumab), una per càncer d'ovari (belimumab)³⁰.

El percentatge de pacients que van discontinuar tractament a causa d'un esdeveniment advers va ser similar entre grups en els estudis pivotals. No es refereixen dades en l'estudi de suport.

Les dades disponibles respecte a l'ús de belimumab en dones embarassades és limitat. En el total dels estudis pivotals, es reporta el resultat de 22 embarassos. La proporció d'avortaments espontanis o naixements de fetus morts és similar entre grups.

Es pot consultar un recull més extens de les dades de seguretat dels estudis avaluats en l'Annex 3.

Eficiència

No es disposa de dades de cost-efectivitat de l'administració de belimumab en pacients amb LES en l'àmbit local.

En l'informe d'una anàlisi de cost-efectivitat a càrrec del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) duta a terme en el context de la població del Regne Unit (actualment en fase preliminar), es va establir un rang de cost-efectivitat incremental de £64.000 a £71.000 per any de vida ajustat per qualitat (AVAQ) per al cas base definit, tenint en compte la població inclosa en la indicació³¹.

Cost del tractament amb belimumab a Catalunya

El preu de belimumab a l'Estat espanyol és de 151,36 € (PVL) per a la presentació de 120 mg i de 503,51 € (PVL) per a la presentació de 400 mg²⁶. Sobre aquests preus s'ha d'aplicar un descompte del 7,5% d'acord amb l'establert a l'RD 08/2010.

Tenint en compte aquests preus i els descomptes respectius, el cost anual del tractament amb belimumab (13 infusions anuals) oscil·laria entre 6.054,75 € per a un pacient de 40 Kg i 13.929,63 € per a un pacient de 90 Kg.

Segons un model aportat pel laboratori titular, a Catalunya aproximadament 398 pacients (11% dels pacients adults amb LES) podrien ser tributaris de tractament amb belimumab (Taula 6).

Taula 6. Pacients adults amb LES tributaris de tractament amb belimumab a Catalunya

	n	Percentatge respecte nivell anterior
Població adulta de Catalunya ³²	5.864.393	100%
Prevalença LES ^{8,24}	3.519	0,06% (0,03-0,09%)
Pacients sense nefritis lúpica ³³	2.375	67,5%
Pacients amb autoanticossos positius (anticossos antinuclears o antiDNA de doble cadena) en tractament mèdic actiu ³⁴	736	31%
Pacients amb alta activitat de la malaltia (anticossos antiDNA de doble cadena i complement C3 o C4 baix) ²⁵	398	54%

Extrapolant les dades anteriors i tenint en compte un pacient model amb un pes mitjà de 60 Kg, l'impacte directe del tractament amb belimumab en el context del CatSalut seria aproximadament de 3.858.613,98 € anuals si tots els pacients tributaris de tractament rebessin tractament amb Benlysta®.

Segons dades aportades pel laboratori titular, basades en la penetració del fàrmac a Espanya i en l'evolució de vendes a altres països, s'estima que en el primer any després de la seva introducció 52 pacients seran tractats amb Benlysta® a Catalunya. D'acord amb els càlculs anteriors, l'impacte directe durant el primer any serà de 504.104,52 €.

En relació amb els possibles beneficis del tractament amb belimumab en termes econòmics, caldria tenir en compte principalment la possible reducció en el nombre de brots de la malaltia i els costos associats (hospitalització, productivitat).

AVALUACIÓ COMPARADA

Població

Benlysta® està aprovat per l'EMA com a tractament adjuvant en pacients adults amb LES actiu, amb autoanticossos positius, amb un grau alt d'activitat de la malaltia (p. ex. antiDNA_{dc} positiu i nivell baix de complement) tot i el tractament estàndard²⁵.

En els estudis avaluats, les característiques basals dels pacients van ser similars entre grups de tractament. El percentatge de dones va ser superior al 90% en tots els grups de tractament i la mitjana d'edat dels pacients avaluats va ser entre 35 i 42 anys^{22,27,28}. Aquestes dades concorden amb les epidemiològiques, que indiquen una relació dona-home en la prevalença de LES entre 7:1 i 15:1 i una mediana d'edat en el debut entre els 16 i els 55 anys⁶.

La població avaluada en els estudis pivotals va presentar una major gravetat que la inclosa en l'estudi previ de suport. Això és degut a l'ús d'una puntuació més estricta en l'escala SELENA-SLEDAI en els criteris d'inclusió dels estudis BLISS-52 i BLISS-76. D'aquesta manera, les conclusions respecte a l'eficàcia que es poden extreure a partir dels resultats de l'estudi LBSL02 no són comparables amb les dels estudis pivotals.

Les manifestacions clíniques del LES més comunes en els pacients inclosos en els estudis pivotals van ser les musculoesquelètiques i mucocutànies. L'evidència disponible per a la resta de manifestacions és molt menor o inexistent i incrementa el grau d'incertesa respecte a la seva eficàcia en aquestes poblacions³¹. D'altra banda, els experts de l'EMA van concloure que l'efecte de belimumab es va demostrar també en les poblacions amb manifestacions vasculars (9,2% i 8,7% de la població en els estudis BLISS-52 i BLISS-76, respectivament) i hematològiques (18,6% i 13,4%, respectivament)³⁰.

Atesa la diferent localització geogràfica dels estudis pivotals, l'estudi BLISS-76 és més representatiu de la població catalana ja que va incloure pacients europeus, nord-americans i centreamericans, mentre que l'estudi BLISS-52 va incloure pacients de l'Amèrica del Sud, de la regió Àsia-Pacífic i de països de l'Europa de l'Est. L'estudi BLISS-76, tot i assolir l'objectiu principal, presenta per a la població general resultats d'eficàcia sensiblement inferiors que els observats en l'estudi BLISS-52.

La població inclosa en la indicació no s'ajusta a la població objecte d'estudi en els assaigs clínics pivotals, i correspon al 52% (n=585) de les poblacions agregades dels grups placebo i belimumab 10 mg/Kg (n=1.125). Aquesta subpoblació ha estat identificada a partir d'anàlisis *post hoc* realitzades pel laboratori titular en el procés d'avaluació del fàrmac per l'EMA amb l'objectiu d'identificar els pacients amb una major resposta al tractament^{25,31}.

Comparador

Tant en els assaigs clínics pivotals BLISS-52 i BLISS-76 com en l'estudi de suport LBSL02, es comparen diferents dosis de belimumab enfront de placebo. Si bé aquesta és una opció vàlida segons les directrius de la Food and Drug Administration (FDA) per al

desenvolupament de productes medicinals per al LES³⁵, s'ha identificat el rituximab com a possible comparador per a la mateixa indicació en el mateix subgrup de pacients³¹. D'altra banda, cal tenir en compte que, tot i l'ús habitual del rituximab en poblacions definides amb LES, aquest no té actualment la indicació de LES aprovada. Aquest fet limita la possibilitat d'utilitzar-lo com a comparador de belimumab en el context d'un assaig clínic.

La ciclofosfamida es podria considerar també una altra alternativa per a la comparació, però s'utilitza principalment en pacients amb signes de nefritis lúpica greu, els quals no estan inclosos en els assaigs clínics³¹.

En una cerca sistemàtica de la literatura realitzada pel NICE, no es van identificar estudis comparatius entre belimumab i rituximab³¹. En un estudi de fase II/III que va comparar rituximab amb placebo en pacients amb LES de moderadament a greument actiu i tractats de base amb immunosupressors i prednisona (EXPLORER)³⁶, no es van reportar diferències en les variables de resposta clínica entre els grups de rituximab i de placebo en un període de 52 setmanes. Tanmateix, no es poden realitzar comparacions indirectes entre ambdós tractaments atès l'ús de diferents criteris d'inclusió i la diferència en les variables d'eficàcia avaluades, que van ser més estrictes en l'estudi de rituximab³⁷.

Eficàcia

Les dades principals d'eficàcia sobre l'ús de belimumab en el tractament del LES provenen de dos ACA de fase III. La contribució d'un tercer ACA de fase II, previ als anteriors, a l'avaluació de l'eficàcia és molt menor principalment a causa de les diferències en la població, els objectius i el control de la medicació concomitant³⁰.

La variable principal d'eficàcia dels dos estudis pivotals és una variable composta, l'SRI, que avalua la taxa de resposta a les 52 setmanes. La variable està definida per tres paràmetres: una reducció ≥ 4 punts des de les condicions basals en la puntuació SELENA-SLEDAI; el no empitjorament en la PGA $\geq 0,3$ punts; i la no aparició d'una nova puntuació BILAG A en un òrgan o de dues noves puntuacions BILAG B en dos òrgans comparat amb les condicions basals²¹.

Cal esmentar que el criteri utilitzat per definir la resposta clínica en l'escala SELENA-SLEDAI difereix de l'establert per l'ACR l'any 2004. En aquest document, que defineix els criteris de millora i empitjorament clínicament significatius per a les diferents escales d'avaluació de l'activitat de la malaltia, s'estableix el llindar de la millora clínicament significativa en 7 punts, segons l'escala SELENA-SLEDAI¹⁹. En el procés d'avaluació de l'EMA, es va sol·licitar al laboratori titular una anàlisi alternativa de les dades de l'estudi BLISS-76 en què s'utilitzés com a criteri de resposta una reducció de com a mínim 6 punts o una puntuació ≤ 2 en l'escala SELENA-SLEDAI. Aquesta anàlisi va demostrar una diferència més marcada en la variable principal (índex SRI) entre el grup placebo i el grup belimumab 10 mg/Kg (20,7% i 32,2%, $p=0,0023$)³⁰.

L'objectiu final de l'SRI és la detecció d'una millora en l'activitat de la malaltia sense empitjorament en la condició general ni l'afectació significativa de nous òrgans o sistemes²¹.

Aquesta variable no havia estat validada prèviament a la seva utilització als estudis BLISS-52 i BLISS-76, però va ser acordada entre el laboratori titular i l'FDA¹⁶ i, posteriorment, ha estat considerada raonable pels especialistes clínics consultats pel NICE³¹ i pel Committee for Medicinal Products for Human Use³⁰. D'altra banda, la variable compleix les directrius de l'FDA per al desenvolupament de productes medicinals per al LES quant a les variables principals d'avaluació³⁵. L'EMA té prevista la publicació de les seves pròpies recomanacions en el tercer trimestre de 2012³⁸.

Els resultats dels dos estudis pivotals indiquen, per a la població general, un benefici modest però significatiu en la taxa de resposta segons l'índex SRI a la setmana 52 (variable principal). Els resultats d'eficàcia observats en l'estudi BLISS-76 per al conjunt de pacients inclosos són, en general, menys robusts que els observats en l'estudi BLISS-52³⁰. A més, en l'estudi BLISS-76 l'únic component de l'SRI que va presentar diferències estadísticament significatives en la comparació entre belimumab 10 mg/kg i placebo va ser la reducció ≥ 4 punts en la puntuació SELENA-SLEDAI a la setmana 52³¹.

Per tal de d'identificar les poblacions on s'assoleix una major magnitud de l'efecte de belimumab, es va realitzar una anàlisi de subgrups de les dades agrupades dels dos estudis pivotals. S'hi va observar una major eficàcia en relació amb la variable principal entre els pacients que van presentar una major activitat de la malaltia (puntuació SELENA-SLEDAI >10 , anticossos antiDNAdc positius i nivells baixos de complement, i nivells baixos de complement i requeriment basal de tractament amb esteroides)³⁰. La població inclosa en la indicació sorgeix d'aquesta anàlisi de subgrups, la qual inclou pacients amb una alta activitat de la malaltia, tot i tractament estàndard, i s'identifica mitjançant la determinació de baixes titulacions de complement i la presència d'anticossos antiDNAdc.

En l'estudi BLISS-76 no es van observar diferències entre cap dels dos grups de belimumab i el grup de placebo en la taxa de responedors segons l'índex SRI a la setmana 76 per a la població general. Els investigadors van atribuir aquest resultat a la pèrdua de seguiment del 7% dels pacients entre la setmana 52 (23%) i 76 (30%) i a un major ús de prednisona en el grup placebo respecte als grups de belimumab durant les 76 setmanes de tractament, amb una consegüent reducció de l'activitat de la malaltia²⁸. En l'anàlisi del subgrup de població amb una major activitat de la malaltia, es va assolir una diferència significativa entre grups en aquesta variable a la setmana 76^{25,29,30}.

Quant a la resta de variables secundàries principals i en relació amb la població general, es van observar diferències numèriques però no estadísticament significatives en els dos estudis pivotals en la reducció de dosi de prednisona $\geq 25\%$ respecte a la dosi basal fins una dosi $\leq 7,5$ mg/dia entre les setmanes 40 i 52 en comparació de belimumab 10 mg/Kg i placebo. En relació amb les dades de qualitat de vida, els resultats obtinguts en el qüestionari d'SF-36 no van mostrar diferències entre grups a la setmana 24.

En el subgrup de pacients amb alta activitat de la malaltia (dades agregades BLISS-52 i BLISS-76), es van observar millores estadísticament significatives en una sèrie de variables secundàries no especificades com a principals (no es disposa de resultats d'algunes variables majors secundàries). En aquesta anàlisi es va observar una diferència estadísticament significativa entre els grups belimumab 10 mg/Kg i placebo en el nombre de

pacients que havien experimentat un brot greu de la malaltia a les 52 setmanes (19,0% vs. 29,6%; $p=0,004$, respectivament), en la puntuació SF-36 a la setmana 52 ($4,76\pm 0,59$ vs. $3,19\pm 0,61$; $p=0,01$) i en l'escala FACIT, la qual mesura el grau de fatiga, a la setmana 52 ($4,07\pm 0,75$ vs. $1,80\pm 0,77$; $p=0,004$). D'altra banda, les diferències observades en el nombre de pacients que van reduir la dosi de prednisona entre les setmanes 40 i 52 no van assolir la significació estadística^{25,29}.

Seguretat

El tractament amb belimumab va ser en general ben tolerat, encara que es va observar un increment lleuger en la incidència d'infeccions³⁰.

Es va descriure un petit increment en la incidència de reaccions infusionals en els pacients que van rebre belimumab respecte als que van rebre placebo. En el total dels estudis avaluats, es van reportar 15 reaccions infusionals greus: 3 en el grup placebo (0,4%) i 6 en cadascun dels grups de belimumab (1 mg/Kg i 10 mg/Kg) (0,9%)³⁰.

La taxa de mortalitat també va ser lleugerament superior en els pacients tractats amb belimumab 10 mg/Kg respecte als que van rebre placebo (0,9% vs 0,4%). Els experts de l'EMA van revisar els casos de mort individualment i no van trobar una causalitat directa atribuïble a belimumab. En la majoria dels casos, la causa de mort podria haver estat relacionada amb casos de LES greu i les seves complicacions conseqüents, així com d'altres condicions subjacents. D'altra banda, no es va poder excloure una possible contribució de belimumab en les morts a causa d'infeccions³⁰.

Les taxes lleugerament superiors d'alteracions psiquiàtriques observades en els pacients que van rebre belimumab respecte als que van rebre placebo, es van associar principalment a depressió, ansietat i insomni. Els casos reportats de suïcidi o de temptativa de suïcidi es van associar la majoria de vegades a una història de depressió. D'aquesta manera, els experts de l'EMA van identificar un possible increment del risc d'alteracions psiquiàtriques associades al tractament amb belimumab, que inclouen la depressió i la tendència al suïcidi. D'altra banda, la incidència de depressió greu o esdeveniments relacionats en els estudis de LES van ser inferiors als referits a la literatura per als pacients amb LES i similar en el cas del comportament suïcida³⁰.

No es coneixen dades sobre la seguretat de belimumab en tractaments a llarg termini. En l'informe *European public assessment report* es reporta l'exposició de 175 pacients al fàrmac durant un període de quaranta-vuit mesos, però no s'especifiquen les dades de seguretat d'aquests pacients. No es pot descartar un possible augment en la incidència d'infeccions oportunistes i en el risc de neoplàsia, que habitualment s'associa a l'ús de tractaments immunomoduladors³⁰.

D'altra banda, les dades disponibles sobre l'administració de belimumab en dones embarassades són molt limitades.

Eficiència

El rang de cost-efectivitat incremental establert en l'únic estudi disponible (actualment en fase preliminar) és de £64.000 a £71.000 per AVAQ per l'ús de belimumab en el cas base definit, tenint en compte la població inclosa en la indicació (pacients amb una activitat elevada de la malaltia). Aquesta quantitat se situa per sobre del llindar acceptat en el marc de l'NHS (£30.000 per AVAQ), de manera que el belimumab afegit a l'atenció mèdica estàndard no es va considerar cost-efectiu, comparat amb l'atenció mèdica estàndard en aquest context (posicionament provisional)³⁹.

CONCLUSIONS

- Belimumab és el primer fàrmac biològic aprovat com a tractament específic del LES.
- L'evidència disponible sobre l'ús de belimumab en pacients amb LES prové principalment de dos ACA de fase III de bona qualitat i d'un ACA de fase II amb poc risc de biaix, en els quals es compara belimumab enfront de placebo.
- La variable principal d'eficàcia dels estudis pivotals, l'SRI, és una variable composta formada per tres escales de valoració de la malaltia i desenvolupada a partir de les dades obtingudes en l'estudi de suport de fase II. Tot i que no havia estat validada prèviament a la seva utilització en els estudis pivotals, la seva utilització en aquests va ser acordada entre el laboratori titular i l'FDA.
- En els dos estudis pivotals s'assoleix, per a la població general, una diferència modesta però estadísticament significativa en la variable principal (taxa de responedors segons l'SRI a les 52 setmanes) entre els pacients tractats amb belimumab 10 mg/Kg i els pacients tractats amb placebo. En un dels estudis pivotals, en què es realitza un seguiment de 76 setmanes, no es va mantenir la significació estadística al final del seguiment en la mateixa població.
- Els resultats d'eficàcia de les principals variables secundàries, per a la població general, són diversos. En la comparació entre el grup de belimumab 10 mg/Kg i el grup placebo, es van observar reduccions significatives en la taxa de resposta segons l'índex SELENA-SLEDAI i en la PGA. D'altra banda, no es van observar diferències en la reducció en la dosi de prednisona i en la qualitat de vida.
- Belimumab va demostrar una major magnitud de l'efecte en la variable principal en els pacients que van presentar una major activitat de la malaltia (pacients amb baixa titulació de complement i amb presència d'anticossos antiDNAdc). Aquesta població va ser identificada mitjançant una anàlisi de subgrups *post hoc*, realitzada a petició de l'EMA en el procés d'avaluació del fàrmac. Aquesta població és la que definitivament va ser inclosa en la indicació.
- El tractament amb belimumab va ser en general ben tolerat, encara que es va observar una incidència lleugerament superior d'infeccions, reaccions infusionals i alteracions psiquiàtriques.
- Es va observar una major taxa de mortalitat en els pacients tractats amb belimumab 10 mg/kg en comparació dels que van rebre placebo (0,9% vs. 0,4%), encara que no es va trobar una causalitat directa atribuïble al fàrmac.
- El preu anual del tractament amb belimumab varia entre uns 6.000 € i uns 14.000 €, segons el pes del pacient.
- D'acord amb una estimació proporcionada pel laboratori titular, aproximadament 400 pacients (entre el 10% i el 13% dels pacients amb LES) podrien ser tributaris de rebre belimumab a Catalunya.
- L'impacte pressupostari directe si tots aquests pacients rebessin el fàrmac és d'uns 4 milions d'euros anuals. Segons estimacions del laboratori titular, sobre el conjunt de pacients tributaris, aproximadament 52 rebrien belimumab, amb un cost anual d'uns

500.000 €. Aquestes estimacions no tenen en compte el possible impacte sobre l'ús de recursos sanitaris.

- En l'únic estudi de cost-efectivitat disponible, encara en fase preliminar, el rang de cost-efectivitat incremental va ser de £64.000 a £71.000 per AVAQ tenint en compte la població inclosa en la indicació i en el context local del Regne Unit.

Fitxa tècnica BENLYSTA®

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benlysta 120 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 120 mg de belimumab. Tras la reconstitución, la solución contiene 80 mg de belimumab por ml.

Belimumab es un anticuerpo monoclonal humano de IgG1 λ , producido a partir de una línea celular de mamíferos (NSO) mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Polvo blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Benlysta está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (p.ej. anti-ADNdc positivo y bajo nivel de complemento) a pesar del tratamiento estándar (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Benlysta debe ser iniciado y supervisado por un médico cualificado con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de LES. Las perfusiones de Benlysta deben administrarse por un profesional sanitario cualificado con experiencia en la administración de tratamientos por perfusión. La administración de Benlysta puede producir reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la perfusión. Por tanto, Benlysta debe administrarse en un entorno que disponga de recursos para el manejo de estas reacciones de forma inmediata.

No se dispone, o son insuficientes, los datos sobre los efectos de Benlysta en pacientes con nefritis lúpica activa grave o lupus del sistema nervioso central activo grave. Por tanto, no se recomienda Benlysta para el tratamiento de estas condiciones (ver sección 4.4).

Posología

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

La dosis recomendada de Benlysta 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 Benlysta debe valorarse si no existe mejoría en el control de la enfermedad tras 6 meses de tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (>65 años)

No se ha establecido la eficacia y seguridad de Benlysta 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 el uso de Benlysta en pacientes de edad avanzada a menos que los beneficios esperados superen los riesgos. En caso de que la administración de Benlysta a pacientes de edad avanzada se considere necesaria, no es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

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 (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos con Benlysta en pacientes con insuficiencia hepática. Es poco probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran un ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Población pediátrica

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

Forma de administración

Benlysta se administra por perfusión intravenosa, y debe ser reconstituido y diluido antes de la administración. Para las instrucciones sobre reconstitución, dilución, y conservación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Benlysta debe administrarse por perfusión durante una 1 hora.

Benlysta no debe administrarse como un bolo intravenoso.

La velocidad de perfusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción relacionada con la perfusión. La perfusión debe interrumpirse inmediatamente si el paciente presenta una potencial reacción adversa que ponga en riesgo su vida (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Benlysta 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 (ver sección 5.1)
- VIH
- pacientes con antecedentes o infección activa por virus de hepatitis B ó 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.

Uso concomitante con tratamientos que actúan sobre la célula B o ciclofosfamida

Benlysta no se ha estudiado en combinación con otros tratamientos que actúan sobre la célula B o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución cuando Benlysta 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 Benlysta puede producir reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la perfusión. En el caso de una reacción grave, la administración de Benlysta debe interrumpirse y administrarse un tratamiento médico adecuado (ver sección 4.2).

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

En los estudios clínicos, las reacciones graves relacionadas con la perfusión y las reacciones de hipersensibilidad afectaron aproximadamente al 0,9% de los pacientes, e incluían reacciones anafilácticas, bradicardia, hipotensión, angioedema, y disnea. Las reacciones relacionadas con la perfusión fueron más frecuentes durante las primeras dos perfusiones y tendieron a disminuir con las perfusiones subsiguientes (ver sección 4.8).

Infecciones

El mecanismo de acción de Benlysta podría aumentar el riesgo potencial de desarrollar infecciones, incluyendo infecciones oportunistas. Los médicos deberán tener precaución cuando consideren el uso de Benlysta en pacientes con infecciones crónicas o antecedentes de infección recurrente. Los pacientes que reciben tratamiento para infecciones crónicas no deben iniciar el tratamiento con Benlysta. Los pacientes que desarrollen una infección mientras se encuentran en tratamiento con Benlysta deben ser estrechamente monitorizados. Se desconoce el riesgo de utilizar Benlysta en pacientes con tuberculosis activa o latente.

Inmunización

No deben administrarse vacunas de virus vivos durante 30 días antes, o al mismo tiempo que Benlysta, 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 Benlysta. Dado el mecanismo de acción, belimumab puede interferir con la respuesta a la inmunización. Se desconoce la eficacia de la vacunación simultánea en pacientes que reciben Benlysta. Datos limitados sugieren que Benlysta no afecta significativamente la capacidad para mantener una respuesta inmune protectora a la inmunización recibida antes de la administración de Benlysta. En un subestudio, se encontró que en un pequeño grupo de pacientes que habían recibido previamente vacunación frente al tétanos, al neumococo o la gripe mantenían títulos de anticuerpos protectores tras el tratamiento con Benlysta. En aquellos sujetos que recibieron Benlysta no hay datos suficientes para emitir una conclusión relacionada con la capacidad de generar respuesta protectora a las vacunas.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

Los medicamentos inmunomoduladores, incluyendo belimumab, pueden aumentar el riesgo de desarrollar neoplasias malignas. Se debe tener precaución cuando se considera el tratamiento con belimumab en pacientes con antecedentes de neoplasia maligna o cuando se continúa el tratamiento en pacientes que desarrollan neoplasia maligna. No se estudiaron pacientes con neoplasia maligna en los últimos 5 años, a excepción de

aquellos con cáncer de células basales o de células escamosas de la piel, o cáncer de cuello de útero, completamente extirpado o que habían sido tratados adecuadamente.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

Existen datos limitados relativos al uso de Benlysta 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 (ver sección 5.3), aparte del efecto farmacológico esperado, como es la reducción de células B.

No debe utilizarse Benlysta durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si Benlysta 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 150 mg/kg cada 2 semanas.

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

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de Benlysta en la fertilidad humana. Los efectos en la fertilidad masculina y femenina no han sido evaluados formalmente en estudios animales (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No se espera observar efectos perjudiciales en estas actividades dada la farmacología de Benlysta. El estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de Benlysta deben tenerse en cuenta al considerar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieran uso de su juicio, habilidades motoras o cognitivas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Benlysta en pacientes con LES se ha evaluado en 3 estudios controlados con placebo. Los resultados descritos a continuación reflejan la exposición a Benlysta 10 mg/kg en 674 pacientes con LES, incluyendo 472 pacientes expuestos al menos durante 52 semanas. En algunos pacientes, los resultados de seguridad incluyen datos más allá de la Semana 52. Los pacientes recibieron Benlysta 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.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos para el LES de forma concomitante: corticosteroides, medicamentos inmunomoduladores, antimaláricos, antiinflamatorios no esteroideos.

En el 93% de los pacientes tratados con Benlysta y en el 92% de los pacientes tratados con placebo se notificaron reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente ($\geq 10\%$ de los pacientes con LES tratados con Benlysta junto con el tratamiento estándar y en una tasa $\geq 1\%$ mayor que placebo) fueron náusea, diarrea, y pirexia. La proporción de pacientes que suspendió el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 7% para ambos grupos de pacientes tratados con Benlysta y pacientes que recibieron placebo.

Lista tabulada de reacciones adversas

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 $< 1/100$

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción(es) adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Bronquitis, gastroenteritis vírica, cistitis, 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
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

* Las 'reacciones de hipersensibilidad' abarcan un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, y pueden manifestarse como una serie de síntomas que incluyen hipotensión, angioedema, urticaria u otras erupciones, prurito y disnea. Las 'reacciones relacionadas con la perfusión' abarcan un grupo de términos y pueden manifestarse como una serie de síntomas que incluyen bradicardia, mialgia, dolor de cabeza, erupción cutánea, urticaria, pirexia, hipotensión, hipertensión, mareos, y artralgia. Debido al solapamiento de signos y síntomas, no es posible distinguir en todos los casos entre las reacciones de hipersensibilidad y las reacciones relacionadas con la perfusión.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad: La incidencia de reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad que se produjeron durante o el mismo día de una perfusión fue 17% en el grupo que recibió Benlysta 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% en el grupo que recibió Benlysta y 67% en el grupo que recibió placebo. Las infecciones que se produjeron en al menos el 3% de los pacientes con Benlysta 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 Benlysta o placebo. Las infecciones que condujeron a una interrupción del tratamiento se produjeron en el 0,6% de los pacientes que recibieron Benlysta y en el 1% de los pacientes que recibieron placebo. Se notificaron infecciones oportunistas en tres pacientes tratados con Benlysta. En un caso, la relación causal es improbable. No se notificaron infecciones oportunistas en el grupo placebo.

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

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

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

4.9 Sobredosis

No existe experiencia clínica con sobredosis de Benlysta.

Se han administrado dos dosis de hasta 20 mg/kg en humanos por perfusión intravenosa con 21 días de diferencia sin aumento de la incidencia o gravedad de las reacciones adversas en comparación con dosis de 1, 4, ó 10 mg/kg.

En el caso de una sobredosis accidental, los pacientes deben ser observados cuidadosamente y se les administrará cuidados de apoyo, según corresponda.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores selectivos, Código ATC: L04AA26

Mecanismo de acción

Benlysta es un anticuerpo monoclonal humano de IgG1 λ que se une específicamente a la forma soluble de la proteína Estimuladora de Linfocitos B humanos (BLyS, también conocido como BAFF y TNFSF13B). Benlysta bloquea la unión de BLyS soluble, un factor de supervivencia de la célula B, a sus receptores en las células B. Benlysta no se une a las células B directamente, pero mediante su unión a BLyS, Benlysta 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.

Efectos farmacodinámicos

En los ensayos clínicos se observaron cambios en los biomarcadores. En los pacientes con hipergammaglobulinemia, se observó una normalización de los niveles de IgG en la Semana 52 en un 49% y en un 20% de los pacientes que recibieron Benlysta y placebo, respectivamente.

En los pacientes con anticuerpos anti-ADNdc, el 16% de los pacientes tratados con Benlysta negativizaron los anti-ADNdc en comparación con el 7% de los pacientes que recibieron placebo en la Semana 52.

En los pacientes con niveles bajos de complemento, se observó una normalización de C3 y C4 en la Semana 52 en un 38% y 44% de los pacientes que recibieron Benlysta y en un 17% y 19% de los pacientes que recibieron placebo.

De los anticuerpos anti-fosfolípidos, únicamente se midió el anticuerpo anti-cardiolipina. Para el anticuerpo anti-cardiolipina IgA se observó una reducción del 37% en la Semana 52 ($p=0,0003$), para el anticuerpo anti-cardiolipina IgG se observó una reducción del 26% en la Semana 52 ($p=0,0324$) y para el anticuerpo anti-cardiolipina IgM se observó una reducción del 25% ($p=NS$; 0,46).

Se observó una reducción significativa en las células B circulantes, incluyendo células B *naïve*, células B activadas, células plasmáticas, y el subconjunto de células B de LES en la Semana 52.

Inmunogenicidad

El análisis de sensibilidad para la medición de anticuerpos neutralizantes y anticuerpo no específico anti-fármaco (ADA) fue limitado dada la presencia de principio activo en las muestras recogidas. Se desconoce por tanto, la verdadera presencia de la neutralización de anticuerpos y de anticuerpo no específico anti-fármaco.

En los dos estudios Fase III, 4 de 563 (0,7%) pacientes en el grupo de 10 mg/kg y 27 de 559 (4,8%) pacientes en el grupo de 1 mg/kg fueron positivos a la presencia persistente de anticuerpos anti-belimumab.

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

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Benlysta fue evaluada en 2 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en 1.684 pacientes con diagnóstico clínico de LES de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología. Los pacientes tenían LES activo, definido como una puntuación en la escala SELENA-SLEDAI (SELENA= Evaluación Nacional sobre la Seguridad de los Estrógenos en el Lupus Eritematoso Sistémico; SLEDAI= Índice de Actividad de la Enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico) ≥ 6 y positivos a anticuerpos antinucleares (ANA) (títulos de ANA $\geq 1:80$ y/o positivos a anti-ADNdc [≥ 30 unidades/ml]) en el screening. Los pacientes recibían una pauta de tratamiento estable para el LES consistente en (solo o en combinación): corticosteroides, antimaláricos, AINEs u otros inmunosupresores. Los dos estudios eran similares en el diseño excepto que BLISS-76 fue un estudio de 76 semanas y BLISS-52 fue un estudio de 52 semanas. En ambos estudios la variable de eficacia primaria se evaluó a las 52 semanas.

Se excluyeron pacientes con nefritis lúpica activa grave y pacientes con lupus del sistema nervioso central (SNC) activo grave.

El estudio BLISS-76 se realizó principalmente en América del Norte y Europa Occidental. El tratamiento de base incluía corticosteroides (76%; 46% $>7,5$ mg/día), inmunosupresores (56%), y antimaláricos (63%).

El estudio BLISS-52 se realizó en América del Sur, Europa del Este, Asia y Australia. El tratamiento de base incluía corticosteroides (96%; 69% $>7,5$ mg/día), inmunosupresores (42%), y antimaláricos (67%).

Al inicio del estudio, el 52% de los pacientes tenían alta actividad de la enfermedad (puntuación en la escala SELENA SLEDAI >10), 59% de los pacientes tenían afectación mucocutánea, 60% musculoesquelética, 16% hematológica, 11% renal y 9% vascular (BILAG A ó B al inicio).

La variable de eficacia primaria es una variable compuesta (Índice de Respuesta de LES (SRI)) que define la respuesta como cumplimiento de cada uno de los siguientes criterios en la Semana 52 en comparación con los valores iniciales:

- reducción de ≥ 4 puntos en la escala SELENA-SLEDAI y
- no nuevas puntuaciones en los dominios orgánicos British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) A ó 2 nuevos BILAG B y
- no empeoramiento (aumento $>0,30$ puntos) en la escala de Evaluación Global del Médico (PGA)

El Índice de Respuesta de LES mide la mejoría de la actividad de la enfermedad, sin empeoramiento en cualquier sistema de órganos, o en la condición global del paciente.

Tabla 1: Tasa de respuesta en la Semana 52 Respuesta	BLISS-76		BLISS-52		Datos agrupados BLISS-76 y BLISS-52	
	Placebo* (n=275)	Benlysta 10 mg/kg* (n=273)	Placebo* (n=287)	Benlysta 10 mg/kg* (n=290)	Placebo* (n=562)	Benlysta 10 mg/kg* (n=563)
Índice de Respuesta de LES (SRI) Diferencia observada vs placebo Odds ratio (95% IC) vs placebo	33,8%	43,2% (p=0,021) 9,4% 1,52 (1,07; 2,15)	43,6%	57,6% (p=0,0006) 14,0% 1,83 (1,30;2,59)	38,8%	50,6% (p<0,0001) 11,8% 1,68 (1,32;2,15)
Componentes del Índice de Respuesta de LES						
Porcentaje de pacientes con reducción en la escala SELENA-SLEDAI ≥ 4	35,6%	46,9% (p=0,006)	46,0%	58,3% (p= 0,0024)	40,9%	52,8% (p<0,0001)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en el índice BILAG	65,1%	69,2% (p=0,32)	73,2%	81,4% (p=0,018)	69,2%	75,5% (p=0,019)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en PGA	62,9%	69,2% (p=0,13)	69,3%	79,7% (p=0,0048)	66,2%	74,6% (p=0,0017)

* junto con el tratamiento estándar/atención médica estándar

En un análisis de datos agrupados de los dos estudios, el porcentaje de los pacientes que recibieron $>7,5$ mg/día de prednisona (o equivalente) en el inicio, y para los pacientes cuya dosis media de corticosteroides se redujo al menos un 25% a una dosis equivalente de prednisona $<7,5$ mg/día entre la Semana 40 a 52, fue 17,9% en el grupo que recibió Benlysta y 12,3% en el grupo que recibió placebo (p=0,0451).

Los brotes en LES se definieron según el Índice de Brotes de LES del SELENA SLEDAI modificado. La mediana del tiempo a la aparición del primer brote se retrasó en el grupo que recibió belimumab en comparación con el grupo que recibió placebo (110 vs 84 días, hazard ratio=0,84; p=0,012) en el análisis obtenido de los datos agrupados de los estudios BLISS. Los brotes graves se observaron en el 15,6% del grupo que recibió Benlysta frente al 23,7% del grupo placebo durante las 52 semanas de observación (diferencia de tratamiento observada = -8,1%; hazard ratio=0,64; p=0,0011).

En el análisis obtenido de los datos agrupados, Benlysta demostró mejoría en la fatiga en comparación con placebo, medida por la escala FACIT-Escala de fatiga. La variación promedio en la puntuación desde el inicio a la Semana 52 fue significativamente mayor con Benlysta comparado con placebo (4,70 vs 2,46; p=0,0006).

En los subgrupos pre-especificados, los análisis univariante y multivariante de la variable de eficacia primaria, demostraron que el mayor beneficio se observó en pacientes con mayor actividad de la enfermedad, entre otros, pacientes con puntuaciones en la escala SELENA SLEDAI ≥ 10 , pacientes que necesitaron esteroides para controlar su enfermedad, y pacientes con bajos niveles de complemento.

El análisis post-hoc identificó subgrupos que tuvieron una mejor respuesta, como pacientes con bajos niveles de complemento y anti-ADNdc positivos al inicio del estudio, ver Tabla 2. De estos pacientes, el 64,5% tenía puntuaciones en la escala SELENA SLEDAI ≥ 10 al inicio del estudio.

Tabla 2: Pacientes con bajos niveles de complemento y anti-ADNdc positivos en el inicio Subgrupo	Anti-ADNdc positivos Y bajos niveles de complemento	
Datos agrupados BLISS-76 y BLISS-52	Placebo (n=287)	Benlysta 10 mg/kg (n=305)
Tasa de respuesta SRI en la Semana 52 (%) Diferencia de tratamiento observado vs placebo (%)	31,7	51,5 (p<0,0001) 19,8
Tasa de respuesta SRI (excluyendo cambios en el complemento y anti-ADNdc) en la Semana 52 (%) Diferencia de tratamiento observado vs placebo (%)	28,9	46,2 (p<0,0001) 17,3
Aparición de brotes graves durante 52 semanas Pacientes que experimentaron un brote grave (%) Diferencia de tratamiento observado vs placebo (%) Tiempo hasta la aparición de brote grave [Hazard ratio (95% IC)]	29,6	19,0 10,6 0,61 (0,44; 0,85) (p=0,0038)
Reducción de prednisona en ≥25% del inicio a ≤7,5 mg/día de la Semana 40 a la 52* (%) Diferencia de tratamiento observado vs placebo (%)	(n=173) 12,1	(n=195) 18,5 (p=0,0964) 6,3
FACIT-mejora de la puntuación de la fatiga desde el inicio hasta la Semana-52 (mediana) Diferencia de tratamiento observado vs placebo (diferencia media)	1,99	4,21 (p=0,0048) 2,21
Estudio BLISS-76 solo	Placebo (n=131)	Benlysta 10 mg/kg (n=134)
Tasa de respuesta SRI en la Semana-76 (%) Diferencia de tratamiento observado vs placebo (%)	27,5	39,6 (p=0,0160) 12,1

* Entre pacientes con una dosis de prednisona al inicio >7,5 mg/día

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con Benlysta en uno o más subgrupos de población pediátrica con LES (ver sección 4.2 para información sobre el uso en pediatría).

Edad y raza

Se reclutaron muy pocos pacientes mayores de 65 años de edad, o de raza negra/Afroamericana en los ensayos clínicos controlados como para establecer conclusiones significativas sobre los efectos de la edad o de la raza en los resultados clínicos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos que se citan a continuación están basados en parámetros de población estimados para los 563 pacientes que recibieron Benlysta 10 mg/kg en los dos estudios de Fase III.

Absorción

Benlysta se administra por perfusión intravenosa. Las concentraciones máximas de belimumab en suero se observaron generalmente al final de la perfusión, o poco después de la misma. La concentración máxima en suero fue de 313 µg/ml (rango: 173-573 µg/ml) en base a la simulación del perfil de concentración en el tiempo utilizando los valores típicos de los parámetros del modelo farmacocinético de la población.

Distribución

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

Biotransformación

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. No se han realizado estudios clásicos de biotransformación.

Eliminación

Las concentraciones de belimumab 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 (rango: 69-622 ml/día).

Población pediátrica: No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada (personas de 65 años o más): Benlysta se ha estudiado en un número limitado de pacientes de edad avanzada. En el análisis farmacocinético de la población total del estudio de LES con tratamiento intravenoso, la edad no afectó la exposición a belimumab. Sin embargo, teniendo en consideración el pequeño número de sujetos de 65 años o más, no se puede descartar un efecto en la edad de manera concluyente.

Insuficiencia renal: No se han llevado a cabo estudios específicos para examinar los efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética de Benlysta. Durante el desarrollo clínico, Benlysta fue estudiado en pacientes con LES e insuficiencia renal (261 sujetos con insuficiencia renal moderada, aclaramiento de creatinina ≥ 30 y < 60 ml/min; 14 sujetos con insuficiencia renal grave, aclaramiento de creatinina ≥ 15 y < 30 ml/min). La reducción en el aclaramiento sistémico, estimado mediante modelo farmacocinético (FC) poblacional, para pacientes en los puntos medios de las categorías de insuficiencia renal en relación con los pacientes con un aclaramiento de creatinina en la mediana de la población FC (79,9 ml/min) fue de 1,4% para insuficiencia renal leve (75 ml/min), 11,7% para moderada (45 ml/min) y 24,0% para grave (22,5 ml/min). Aunque la proteinuria (> 2 g/día) incrementó el aclaramiento de belimumab y las disminuciones en el aclaramiento de creatinina disminuyeron el aclaramiento de belimumab, estos efectos se encuentran dentro del rango de variabilidad esperado. Por tanto, no se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

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

Peso corporal/IMC: La dosificación de belimumab en pacientes con peso normal, conduce a una exposición disminuida en sujetos con bajo peso (IMC $< 18,5$) y al incremento de la exposición en sujetos obesos (IMC > 30). Los cambios dependientes del IMC en la exposición no condujeron a los correspondientes cambios en la eficacia. El incremento en la exposición de sujetos obesos que recibieron 10 mg/kg de belimumab no dio lugar a un incremento global en las tasas de EA o EA graves en comparación con sujetos obesos que recibieron placebo. Sin embargo, en pacientes obesos se observaron mayores tasas de náuseas, vómitos y diarrea. Ninguno de estos eventos gastrointestinales en pacientes obesos fue grave. No se recomienda ajuste de dosis en sujetos de bajo peso u obesos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no demuestran riesgos especiales para los seres humanos en base a los estudios de toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción.

La administración intravenosa y subcutánea en monos dio como resultado la reducción esperada en el recuento de células B en los tejidos periférico y linfoide, sin evidencias toxicológicas asociadas.

Se han realizado estudios de reproducción en monos cynomolgus preñados a los que se administró 150 mg/kg de belimumab por perfusión intravenosa (aproximadamente 9 veces la exposición clínica máxima anticipada en humanos) cada 2 semanas durante 21 semanas, y el tratamiento con Benlysta no se asoció con efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad materna, toxicidad en el desarrollo o teratogenicidad. Los hallazgos relacionados con el tratamiento se limitaron a la reducción esperada reversible de las células B tanto en hembras como en crías y a la reducción reversible de IgM en crías de monos. El número de células B se recuperó tras suspender el tratamiento con belimumab en aproximadamente 1 año tras el parto en monos adultos y a los 3 meses de vida en crías de mono; los niveles de IgM en crías expuestas *en el útero* a belimumab se recuperaron a los 6 meses de edad.

Los efectos en la fertilidad de monos machos y hembras se evaluaron mediante estudios toxicológicos a dosis repetidas de 6 meses de duración con belimumab a dosis de hasta, e incluyendo 50 mg/kg. No se observaron cambios relacionados con el tratamiento en los órganos reproductivos masculino y femenino en animales sexualmente maduros. Una evaluación informal del ciclo menstrual en hembras, demostró que no se producen cambios en el mismo relacionados con belimumab.

Como belimumab es un anticuerpo monoclonal, no se han llevado a cabo estudios de genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad o estudios de fertilidad (masculina o femenina).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido cítrico monohidrato (E330)

Citrato de sodio (E331)

Sacarosa

Polisorbato 80

6.2 Incompatibilidades

Belimumab no es compatible con glucosa al 5%.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto aquellos mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir

3 años.

Solución reconstituida

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

Solución reconstituida y diluida para perfusión

La solución de Benlysta diluida con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución para inyección puede conservarse entre 2°C - 8°C o temperatura ambiente (entre 15°C - 25°C).

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Vial sin abrir

Conservar en nevera (entre 2°C - 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del producto reconstituido y diluido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio Tipo 1 (5 ml), sellados con un tapón de goma de clorobutilo siliconado, libre de látex y una lámina de cierre de aluminio.

Tamaño estuche: 1 vial

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación de la solución para perfusión

Reconstitución

La reconstitución y dilución deberán realizarse bajo condiciones asépticas.

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

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

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

Proteger la solución reconstituida de la luz solar.

Si para la reconstitución de Benlysta se utiliza un dispositivo de reconstitución mecánico no deben superarse las 500 rpm y el vial no debe removerse más de 30 minutos.

Una vez que se complete la reconstitución, la solución debe ser translúcida y de incolora a amarilla pálida y sin presencia de partículas. Sin embargo, son aceptables y se espera que aparezcan pequeñas burbujas de aire.

Tras la reconstitución, extraer un volumen de 1,5 ml (correspondiente a 120 mg de belimumab) de cada vial.

Dilución

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

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

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

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

Forma de administración

Benlysta se administra mediante perfusión durante un periodo de 1 hora.

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

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

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Limited
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX 2. METODOLOGIA

Revisió eficaçia/efectivitat, seguretat i eficiència

Disseny

Revisió sistemàtica de l'evidència científica.

Identificació dels estudis

S'ha realitzat una cerca bibliogràfica sense restriccions temporals en el període setembre-desembre de 2011 en les bases de dades bibliogràfiques següents: MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library Plus en castellà, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database (EED), Tripdatabase, ISI Web of Knowledge, UpToDate, Micromedex, ECRI i Google. S'han dissenyat estratègies de cerca específiques (vegeu pàg. 40).

També s'han consultat llocs web i recursos tals com: European Medicines Agency (EMA), Food and Drug Administration (FDA), Grupo de Evaluación de Novedades Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (GENESIS), All Wales Medicines Strategy Group (AWMSC), Scottish Medicines Consortium (SMC), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Pharmaceutical Benefit Advisory Committee (PBAC) d'Austràlia, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) de Nova Zelanda, National electronic Library for Medicines (NHS NeLM), Drug Industry Document Archive (DIDA).

Per tal de recuperar la literatura més rellevant s'han utilitzat combinacions de termes que feien referència tant al fàrmac com a la patologia per a la qual està indicat. Els termes que s'han fet servir s'han tractat de recuperar en els diferents camps (títol, resum, paraules clau o descriptors), tot adaptant-los al llenguatge, l'estructura i les possibilitats de recuperació que oferia cadascuna de les fonts d'informació. Els resultats d'aquesta cerca s'han interseccionats amb les anomenades estratègies preconstruïdes o "filtres metodològics" que han servit per destriar potencials estudis d'interès.

Finalment, totes les referències recuperades es van incloure en un programa gestor de referències bibliogràfiques, a partir del qual es van eliminar els duplicats.

S'ha realitzat una cerca manual a partir de les referències bibliogràfiques dels documents identificats i s'ha creat un avís electrònic en les bases de dades bibliogràfiques en relació amb els descriptors d'interès.

S'ha contactat també amb el laboratori responsable de la comercialització del fàrmac per convidar-lo a enviar altra informació d'interès.

Selecció dels estudis

S'han inclòs els estudis, redactats en anglès o castellà, que complien els criteris següents:

- **Disseny d'estudi:** ACA de fases II i III.

- **Tipus de participants:** pacients amb LES.
- **Tipus d'intervenció:** administració de belimumab comparat amb qualsevol alternativa de tractament, incloent-hi placebo si escau.

S'han exclòs els estudis amb un disseny diferent als mencionats anteriorment, tot i que en el cas de les revisions de la literatura se n'han avaluat les referències bibliogràfiques.

Dos avaluadors independents han seleccionat els estudis d'acord amb els criteris definits prèviament en dues fases estructurades de lectura de resums (1) i a text complet (2). Les discrepàncies s'han resolt per consens.

Extracció de dades

Un avaluador ha extret les dades dels estudis inclosos a partir de formularis d'extracció de dades estandarditzats, i s'han generat unes taules descriptives de les principals característiques i resultats dels estudis inclosos.

Avaluació de la qualitat metodològica i grau de recomanació

Un avaluador ha realitzat una avaluació crítica dels estudis inclosos a partir dels instruments proposats per la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (Taula 1). El nivell d'evidència i el grau de recomanació s'ha establert a partir de les escales proposades pel mateix grup de treball (Taula 1).

Taula 1. Nivells d'evidència de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Nivells d'evidència	
1++	Metanàlisis d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics aleatoritzats o assaigs clínics aleatoritzats d'alta qualitat amb molt poc risc de biaix
1+	Metanàlisis ben realitzades, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics aleatoritzats o assaigs clínics aleatoritzats ben realitzats amb poc risc de biaix
1-	Metanàlisis, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics aleatoritzats o assaigs clínics aleatoritzats amb alt risc de biaix
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos i controls. Estudis de cohorts o de casos i controls amb risc molt baix de biaix i amb alta probabilitat d'establir una relació causal
2+	Estudis de cohorts o de casos i controls ben realitzats amb baix risc de biaix i amb una moderada probabilitat d'establir una relació causal
2-	Estudis de cohorts o de casos i controls amb alt risc de biaix i risc significatiu que la relació no sigui causal
3	Estudis no analítics, com ara informes de casos i sèries de casos
4	Opinió d'experts

Estratègies de cerca

PUBMED

#8 Search #5 OR #6 OR #7	63
#7 Search #1 AND #4	2
#6 Search #1 AND #3	6
#5 Search #1 AND #2	61
#4 Search costs and cost analysis[MESH] OR cost-benefit analysis[MESH] OR cost allocation[MESH] OR cost control[MESH] OR cost of illness[MESH] OR cost savings[MESH] OR cost sharing[mesh] OR health expenditures[MESH] OR cost[ti] OR costs[ti] OR econom*[ti] OR econom*[sh] OR saving*[ti] OR fees and charges[MESH] OR reimburs*[ti] OR budget*[ti] OR expenditur*[ti] OR price[ti] or prices[ti] or pricing[ti] or pharmaco-economic*[ti] OR finan*[ti]	379902
#3 Search systematic[sb]	162436
#2 Search randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR clinical trial[pt] OR random*[ti] OR placebo*[ti] OR blind[ti] OR blinding[ti] OR trial*[ti] OR outcome*[ti] OR random allocation[mh] OR double blind method[mh] OR single blind method[mh] OR clinical trials as topic[mh] OR placebos[mh] OR outcome assessment[mh] OR efficacy[ti] OR effectiv*[ti] OR outcome*[ti] OR safety[ti] OR security[ti] OR follow up studies[mesh] OR multicenter study[pt] OR OR report*[ti] OR treatment outcome[MESH] OR versus[ti] OR improv*[ti]	2296143
#1 Search Belimumab* OR Benlysta OR "Lymphostat* b" OR anti-BLyS OR BmAb OR Belimumab[Supplementary Concept]	117

SCOPUS

((((TITLE(belimumab* OR benlysta OR "Lymphostate b") OR KEY(belimumab* OR benlysta OR "Lymphostate b"))) AND (TITLE(random* OR control* OR trial* OR placebo* OR blind* OR outcome* OR efficacy OR effectiv* OR prospective OR safety OR security OR cohort* OR longitudinal OR prospective OR follow* OR case OR study OR retrospective OR compar* OR multigent* OR observational))) OR (((TITLE(belimumab* OR benlysta OR "Lymphostate b") OR KEY(belimumab* OR benlysta OR "Lymphostate b"))) AND (TITLE(report* OR versus OR improv* OR registr* OR review OR metaanal* OR meta-anal*))) OR (((TITLE(belimumab* OR benlysta OR "Lymphostate b") OR KEY(belimumab* OR benlysta OR "Lymphostate b"))) AND (TITLE(costs OR cost OR benefit* OR saving* OR expenditur* OR econom* OR fees OR reimburs* OR budget* OR price* OR pricing OR pharmaco-economic* OR finan*))) 54

ISI WEB OF KNOWLEDGE

- # 1 Topic=(Belimumab* OR Benlysta OR "Lymphostat* b" OR "anti-BLyS" OR "BmAb") OR Title=(Belimumab* OR Benlysta OR "Lymphostat* b" OR "anti-BLyS" OR "BmAb")
- # 2 Topic=(lupus) OR Title=(lupus)
- #3 #1 AND #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=2011

THE COCHRANE LIBRARY

"Belimumab* OR Benlysta OR "Lymphostate b" in Record Title or Belimumab* OR Benlysta OR "Lymphostate b" in Keywords
Clinical Trials [5] | Technology Assessments [1]

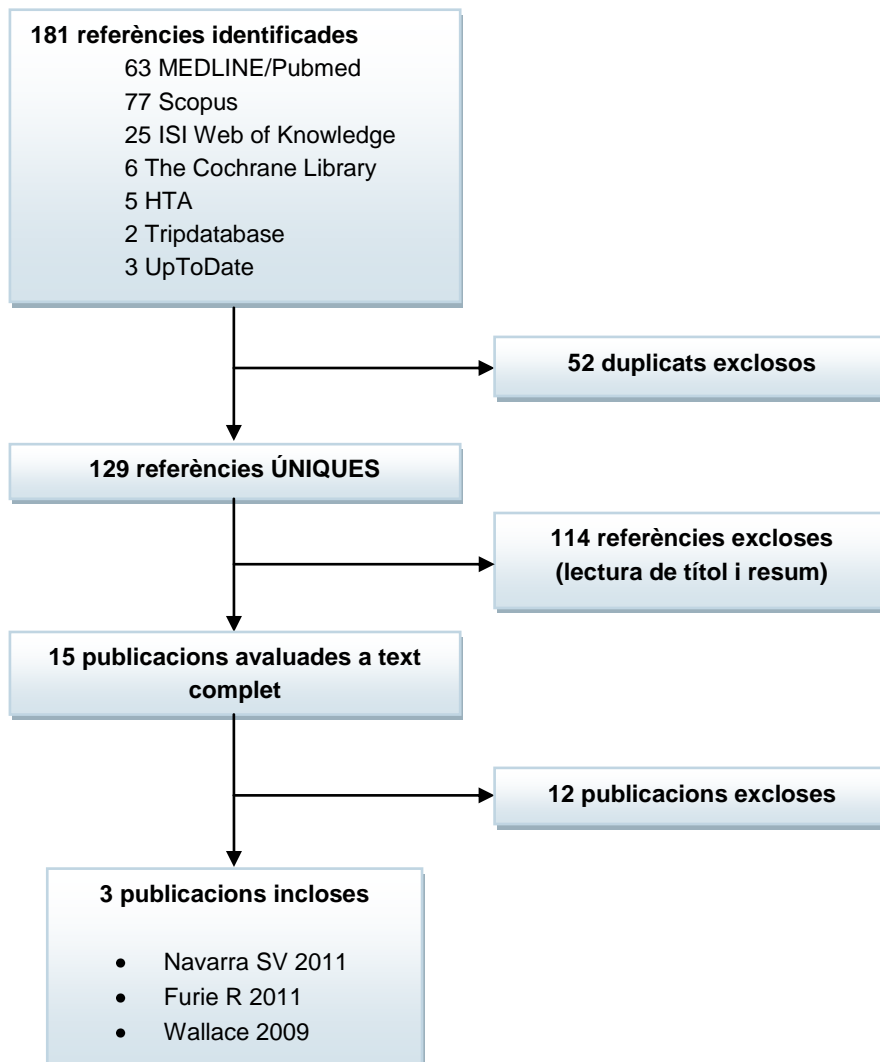
CENTER FOR REVIEW AND DISSEMINATIONS

"Belimumab* OR Benlysta OR "Lymphostate b"

Estudis identificats

La cerca en les diferents bases de dades va identificar un total de 181 referències, que es van convertir en 129 un cop es van haver identificat els solapaments entre les bases de dades. La figura següent mostra el flux d'estudis en les diferents fases de l'elegibilitat.

Figura 1. Diagrama de flux del procés d'identificació d'estudis de belimumab en LES



ANNEX 3. TAULES D'EVIDÈNCIA

[NCT00424476] Belimumab (Benlysta®) per al tractament del lupus eritematós sistèmic (LES)

Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, Li EK, Thomas M, Kim HY, León MG, Tanasescu C, Nasonov E, Lan JL, Pineda L, Zhong ZJ, Freimuth W, Petri MA; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Feb 26;377(9767):721-31. [PMID: 21296403]

DISSENY	INTERVENCIÓ	PARTICIPANTS	VARIABLES DE RESULTAT D'INTERÈS	COMENTARIS
<p><u>Autor i any</u> 24493</p> <p><u>País</u> 13 països de l'Amèrica del Sud, Àsia-Pacífic i l'Europa de l'Est</p> <p><u>Objectiu</u> Avaluar l'eficàcia, seguretat i tolerabilitat del belimumab amb una atenció mèdica estàndard en pacients amb LES seropositius.</p> <p><u>Finançament</u> Human Genome Sciences i GlaxoSmithKline</p> <p><u>Disseny</u> ACA, fase III, multicèntric, cegament doble, comparat amb placebo.</p> <p><u>Qualitat global</u> 1++ segons l'escala SIGN (vegeu fonts de biaix de l'estudi)</p>	<p><u>Grups intervenció</u> <i>Belimumab 1 mg/Kg</i> Belimumab 1 mg/Kg i.v. en 1 h els dies 0, 14, 28 i cada 28 dies fins a la setmana 48, juntament amb atenció mèdica estàndard.</p> <p><i>Belimumab 10 mg/Kg</i> Belimumab 10 mg/Kg i.v. en 1 h els dies 0, 14, 28 i cada 28 dies fins a la setmana 48, juntament amb atenció mèdica estàndard.</p> <p><u>Grup control</u> Placebo i.v. en 1 h els dies 0, 14, 28 i cada 28 dies fins a la setmana 48, juntament amb atenció mèdica estàndard.</p>	<p><u>Criteris d'inclusió</u> Persones majors de 18 anys que compleixen els criteris revisats de l'ACR per LES i presenten malaltia activa (puntuació >6 en l'escala SELENA-SLEDAI) en el moment del cribratge, ANA positius (≥1:80) o anticossos antiDNA de doble cadena (≥30 UI/mL), pauta de tractament estable amb dosis fixes de prednisona (0-40 mg/dia) o AINE o immunosupressors durant, com a mínim, els 30 dies previs a l'administració de la primera dosi del fàrmac d'estudi.</p> <p><u>Criteris d'exclusió</u> - Nefropatia lúpica activa greu - Lupus amb afectació de l'SNC - Embaràs - Tractament previ amb un fàrmac contra els limfòcits B (incloent-hi rituximab) - Administració de ciclofosfamida i.v. menys de sis mesos abans del reclutament - Immunoglobulines i.v., anti-TNF, anakinra, plasmafèresi o prednisona (>100 mg/dia) menys de tres mesos abans del reclutament - Tractament previ amb algun agent biològic en investigació (any anterior) - Immunització amb una vacuna viva en el mes anterior</p> <p><u>Nre. pacients</u> - 1.266 pacients cribrats - 867 aleatoritzats - 865 van rebre tractament (belimumab 1 mg/kg: 288; belimumab 10 mg/Kg: 290; placebo: 287)</p> <p><u>Nre. pacients analitzats</u> 865 (belimumab 1 mg/kg: 288; belimumab 10 mg/Kg: 290; placebo: 287)</p> <p><u>Estat</u> (mitjana i DE) - Belimumab 1 mg/Kg: 35,0 (10,6) - Belimumab 10 mg/Kg: 35,4 (10,8) - Control: 36,2 (11,8)</p> <p><u>Sexe</u> (dones) - Belimumab 1 mg/Kg: 271 (94%) - Belimumab 10 mg/Kg: 280 (97%) - Control: 270 (94%)</p>	<p>EFICÀCIA</p> <p><u>Principal</u>: millora en l'SRI a la setmana 52 (reducció ≥4 punts en la puntuació SELENA-SLEDAI; sense puntuació BILAG A nova o ≤1 BILAG B nova en el domini d'òrgans; sense empitjorament en la puntuació PGA [augment <0,3 punts]) comparat amb les condicions basals.</p> <p><u>Secundàries (majors)</u> - Proporció de pacients amb una reducció, com a mínim, de 4 punts en la puntuació SELENA-SLEDAI a la setmana 52 comparat amb les condicions basals - Mitjana de canvi en la puntuació PGA a la setmana 24 - Mitjana de canvi en la puntuació SF-36 a la setmana 24 - Proporció de pacients amb una reducció mitjana en la dosi de prednisona, com a mínim, d'un 25% des de la dosi basal fins una dosi de 7,5 mg/dia o menys durant les setmanes 40 a 52.</p> <p>SEGURETAT (no s'especifiquen variables en el protocol) - Es van codificar els esdeveniments adversos d'acord amb els termes i sistemes d'òrgans proposats pel <i>Diccionario Médico para Actividades Regulatoras</i> (versió 12.0) i van ser classificats segons la seva gravetat mitjançant les taules de classificació de la gravetat dels esdeveniments adversos de la Divisió de Microbiologia i Malalties Infeccioses de l'Institut Nacional d'Al·lèrgia i Malalties Infeccioses (EUA).</p>	<p><u>Autors</u> El disseny de l'estudi no va permetre fer una comparació directa i específica amb cap mesura d'atenció mèdica estàndard ni la valoració de subgrups de pacients exclosos de l'estudi (pediàtrics, nefropatia lúpica activa greu, vasculitis cerebral).</p> <p><u>Revisors</u> No es va especificar cap variable principal ni secundària de seguretat en el protocol.</p>

RISC DE BIAIX

Mètode d'aleatorització

No es descriu el mètode de generació de la seqüència d'aleatorització. L'aleatorització es va estratificar segons la puntuació SELENA-SLEDAI (6-9 vs. ≥ 10), concentració de proteinúria (< 2 g/24 h vs. ≥ 2 g/24 h) en el cribratge i origen ètnic (descendent africà o americà indígena vs. altres)

Encobriments de la seqüència d'aleatorització

Baix risc de biaix. L'aleatorització la realitza un farmacèutic mitjançant un sistema de resposta de veu interactiu centralitzat. La llista d'aleatorització la facilita el laboratori.

Cegament

Baix risc de biaix. Es tracta d'un estudi amb cegament doble. Els pacients, els investigadors, els coordinadors de l'estudi i els patrocinadors estaven cegats a l'assignació del tractament durant l'administració intravenosa del fàrmac i la valoració dels pacients cada 4 setmanes durant les 52 setmanes de durada del protocol i fins que es va tancar la base de dades. La preparació del fàrmac d'estudi es realitza a la farmàcia del centre.

Seguiment

Baix risc de biaix. Es van aleatoritzar 867 pacients, 2 dels quals no van rebre cap dosi del fàrmac d'estudi i en van ser exclosos (1 per embaràs i 1 per la manca de fàrmac d'estudi a l'hospital). Dels 865 pacients restants, 240/288 (83,3%) en el grup belimumab 1 mg/Kg, 241/290 (83,1%) en el grup belimumab 10 mg/Kg i 226/287 (78,7%) en el grup placebo van completar el període de seguiment. No es van observar diferències entre grups en les raons per discontinuar el tractament i sembla poc probable que les pèrdues de seguiment esbiaixin els resultats. Es realitza l'anàlisi de les variables per intenció de tractar modificat.

Informació selectiva dels resultats

Baix risc de biaix. Es reporten les variables descrites en el protocol d'estudi.

RESULTATS

EFICÀCIA

- Proporció de pacients amb millora en l'SRI a la setmana 52 comparat amb les condicions basals: belimumab 1 mg/Kg: 148/288 (51%); belimumab 10 mg/Kg: 167/290 (58%); placebo: 125/287 (44%) [belimumab 1 mg/Kg vs. placebo: OR (IC 95%) = 1,55 (1,10-2,19), $p=0,0129$], [belimumab 10 mg/Kg vs. placebo: OR (IC 95%) = 1,83 (1,30-2,59), $p=0,0006$]
- Proporció de pacients amb una reducció com a mínim de 4 punts en la puntuació SELENA-SLEDAI a la setmana 52 comparat amb les condicions basals: belimumab 1 mg/Kg: 153/288 (53%); belimumab 10 mg/Kg: 169/290 (58%); placebo: 132/287 (46%) [belimumab 1 mg/Kg vs. placebo: OR (IC 95%) = 1,51 (1,07-2,14), $p=0,0189$], [belimumab 10 mg/Kg vs. placebo: OR (IC 95%) = 1,71 (1,21-2,41), $p=0,0024$]
- Mitjana de canvi en la puntuació PGA a la setmana 24 (mínims quadrats, error estàndard): belimumab 1 mg/Kg: -0,39 (0,04); belimumab 10 mg/Kg: -0,50 (0,04); placebo: -0,35 (0,04), [belimumab 1 mg/Kg vs. placebo: diferència absoluta (IC 95%) = -0,05 (-0,13-0,04), $p=0,2712$], [belimumab 10 mg/Kg vs. placebo: diferència absoluta (IC 95%) = -0,15 (-0,23-(-0,07)), $p=0,0003$]
- Mitjana de canvi en la puntuació SF-36 a la setmana 24 (mínims quadrats, error estàndard): belimumab 1 mg/Kg: 3,39 (0,53); belimumab 10 mg/Kg: 3,34 (0,55); placebo: 3,26 (0,54) [belimumab 1 mg/Kg vs. placebo: diferència absoluta (IC 95%) = 0,13 (-0,95-1,21), $p=0,8127$], [belimumab 10 mg/Kg vs. placebo: diferència absoluta (IC 95%) = 0,08 (-1,00-1,15), $p=0,8870$]
- Proporció de pacients amb una reducció mitjana en la dosi de prednisona $\geq 25\%$ des de la dosi basal fins una dosi $\leq 7,5$ mg/dia durant les setmanes 40 a 52: belimumab 1 mg/Kg: 42/204 (21%); belimumab 10 mg/Kg: 38/204 (19%); placebo: 23/192 (12%) [belimumab 1 mg/Kg vs. placebo: OR (IC 95%) = 1,89 (1,08-3,31), $p=0,0252$], [belimumab 10 mg/Kg vs. placebo: OR (IC 95%) = 1,75 (0,99-3,01), $p=0,0526$]
- Proporció de pacients que no presenten una nova puntuació BILAG A o dues noves puntuacions BILAG B a la setmana 52 comparat amb les condicions basals: belimumab 1 mg/Kg: 226/288 (78%); belimumab 10 mg/Kg: 236/290 (81%); placebo: 210/287 (73%) [belimumab 1 mg/Kg vs. placebo: OR (IC 95%) = 1,38 (0,93-2,014), $p=0,1064$], [belimumab 10 mg/Kg vs. placebo: OR (IC 95%) = 1,62 (1,09-2,42), $p=0,0181$]
- Proporció de pacients que no presenten una reducció en la puntuació PGA $\geq 0,3$ punts a la setmana 52 comparat amb les condicions basals: belimumab 1 mg/Kg: 227/288 (79%); belimumab 10 mg/Kg: 231/290 (80%); placebo: 199/287 (69%) [belimumab 1 mg/Kg vs. placebo: OR (IC 95%) = 1,68 (1,15-2,47), $p=0,0078$], [belimumab 10 mg/Kg vs. placebo: OR (IC 95%) = 1,74 (1,18-2,55), $p=0,0048$]

SEGURETAT

- Proporció de pacients que han presentat com a mínim un esdeveniment advers: belimumab 1 mg/Kg: 264/288 (92%); belimumab 10 mg/Kg: 266/290 (92%); placebo: 263/287 (92%)
 - Proporció de pacients que han presentat com a mínim un esdeveniment advers greu (*serious adverse event*): belimumab 1 mg/Kg: 47/288 (16%); belimumab 10 mg/Kg: 41/290 (14%); placebo: 36/287 (13%)
 - Proporció de pacients que han presentat com a mínim un esdeveniment advers d'intensitat greu (*severe adverse event*): belimumab 1 mg/Kg: 36/288 (13%); belimumab 10 mg/Kg: 33/290 (11%); placebo: 34/287 (12%)
 - Proporció de pacients que han discontinuat tractament per esdeveniment advers: belimumab 1 mg/Kg: 16/288 (6%); belimumab 10 mg/Kg: 15/290 (5%); placebo: 19/287 (7%)
 - Proporció de morts durant el període de seguiment: belimumab 1 mg/Kg: 2/288 (<1%); belimumab 10 mg/Kg: 4/290 (1%); placebo: 3/287 (1%). 3 morts en els grups de belimumab van ser a causa d'infeccions i un pacient en el grup de placebo va morir d'aturada cardíaca secundària a un procés sèptic
 - Proporció de pacients que han presentat infeccions: belimumab 1 mg/Kg: 197/288 (68%); belimumab 10 mg/Kg: 194/290 (67%); placebo: 183/287 (64%)
 - Proporció de pacients que han presentat infeccions greus (graus 3 i 4): belimumab 1 mg/Kg: 10/288 (3%); belimumab 10 mg/Kg: 7/290 (2%); placebo: 9/287 (3%)
 - Proporció de pacients que han presentat reaccions infusionals: belimumab 1 mg/Kg: 47/288 (16%); belimumab 10 mg/Kg: 48/290 (17%); placebo: 49/287 (17%)
 - Proporció de pacients que han presentat reaccions infusionals greus: belimumab 1 mg/Kg: 3/288 (1%); belimumab 10 mg/Kg: 4/290 (1%); placebo: 1/287 (<1%)
 - Proporció de pacients que van patir un avortament espontani o naixement de fetus mort (sobre el total d'embarassos amb resultat conegut): belimumab 1 mg/Kg: 1/3 (33%); belimumab 10 mg/Kg: 5/9 (56%); placebo: 3/5 (60%)
-

[NCT0040384] Belimumab (Benlysta®) per al tractament del lupus eritematós sistèmic (LES)

Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, Sanchez-Guerrero J, Schwarting A, Merrill JT, Chatham WW, Stohl W, Ginzler EM, Hough DR, Zhong ZJ, Freimuth W, van Vollenhoven RF; BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011 Dec;63(12):3918-30. [PMID: 22127708]

DISSENY	INTERVENCIÓ	PARTICIPANTS	VARIABLES DE RESULTAT D'INTERÈS	COMENTARIS
<p><u>Autor i any</u> 24508</p> <p><u>País</u> 19 països d'Amèrica del Nord, Amèrica Central i Europa.</p> <p><u>Objectiu</u> Avaluar l'eficàcia i la seguretat del belimumab amb una atenció mèdica estàndard vs. placebo i atenció mèdica estàndard en pacients amb LES seropositius.</p> <p><u>Finançament</u> Human Genome Sciences, GlaxoSmithKline i National Institutes of Health</p> <p><u>Disseny</u> ACA, fase III, multicèntric, cegament doble, comparat amb placebo.</p> <p><u>Qualitat global</u> 1++ segons l'escala SIGN (vegeu fonts de biaix de l'estudi)</p>	<p><u>Grups intervenció:</u> <i>Belimumab 1 mg/Kg</i> Belimumab 1 mg/Kg i.v. en 1 h els dies 0, 14, 28 i cada 28 dies fins a la setmana 72, juntament amb atenció mèdica estàndard.</p> <p><u>Belimumab 10 mg/Kg</u> Belimumab 10 mg/Kg i.v. en 1 h els dies 0, 14, 28 i cada 28 dies fins a la setmana 72, juntament amb atenció mèdica estàndard.</p> <p><u>Grup control</u> Placebo i.v. en 1 h els dies 0, 14, 28 i cada 28 dies fins a la setmana 72, juntament amb atenció mèdica estàndard.</p>	<p><u>Criteris d'inclusió</u> Persones majors de 18 anys que compleixen els criteris revisats de l'ACR pel LES i presenten malaltia activa (puntuació >6 en l'escala SELENA-SLEDAI) en el moment del cribratge, ANA positius ($\geq 1:80$) o anticossos antiDNA de doble cadena (≥ 30 UI/mL), pauta de tractament estable amb dosis fixes de prednisona (0-40 mg/dia) o AINE o immunosupressors durant com a mínim els 30 dies previs a l'administració de la primera dosi del fàrmac d'estudi.</p> <p><u>Criteris d'exclusió</u> - Nefropatia lúpica activa greu - Lupus amb afectació de l'SNC - Embaràs - Tractament previ amb un fàrmac contra els limfòcits B (incloent-hi rituximab) - Administració de ciclofosfamida i.v. menys de 6 mesos abans del reclutament - Immunoglobulines i.v., anti-TNF, anakinra, plasmafèresi o prednisona (>100 mg/dia) menys de 3 mesos abans del reclutament - Tractament previ amb algun agent biològic en investigació (any anterior) - Immunització amb una vacuna viva en el mes anterior</p> <p><u>Nre. pacients</u> - 1.353 pacients cribrats - 826 aleatoritzats - 819 van rebre tractament (belimumab 1 mg/kg: 271; belimumab 10 mg/Kg: 273; placebo: 275)</p> <p><u>Nre. pacients analitzats</u> 819 (belimumab 1 mg/kg: 271; belimumab 10 mg/Kg: 273; placebo: 275)</p> <p><u>Edat</u> (mitjana i DE): - Belimumab 1 mg/Kg: 40,0 (11,4) - Belimumab 10 mg/Kg: 40,5 (11,1) - Control: 40,0 (11,9)</p> <p><u>Sexe</u> (dones): - Belimumab 1 mg/Kg: 253 (93,4%) - Belimumab 10 mg/Kg: 259 (94,9%) - Control: 252 (91,6%)</p>	<p>EFICÀCIA</p> <p><u>Principal:</u> millora en l'SRI a la setmana 52 (reducció ≥ 4 punts en la puntuació SELENA-SLEDAI; sense puntuació BILAG A nova o ≤ 1 BILAG B nova en el domini d'òrgans; sense empitjorament en la puntuació PGA [augment <0,3 punts]) comparat amb les condicions basals.</p> <p><u>Secundàries</u> (majors): - Taxa de resposta segons l'índex SRI a la setmana 76 - Proporció de pacients amb una reducció de com a mínim 4 punts en la puntuació SELENA-SLEDAI a la setmana 52 comparat amb les condicions basals - Mitjana de canvi en la puntuació PGA a la setmana 24 - Mitjana de canvi en la puntuació SF-36 a la setmana 24 - Proporció de pacients amb una reducció mitjana en la dosi de prednisona de com a mínim un 25% des de la dosi basal fins una dosi de 7,5 mg/dia o menys durant les setmanes 40 a 52.</p> <p>SEGURETAT (no s'especifiquen variables en el protocol) - Es van codificar els esdeveniments adversos d'acord amb els termes i sistemes d'òrgans proposats pel <i>Diccionario Médico para Actividades Reguladoras</i> (versió 12.0) i van ser classificats segons la seva gravetat mitjançant les taules de classificació de la gravetat dels esdeveniments adversos de la Divisió de Microbiologia i Malalties Infeccioses de l'Institut Nacional d'Al·lèrgia i Malalties Infeccioses (EUA)</p>	<p><u>Autors</u> Les taxes resposta de l'índex SRI a la setmana 76 van ser numèricament superiors amb belimumab que amb placebo, però la diferència no va ser estadísticament significativa. És possible que la capacitat de discriminació entre dosis a la setmana 76 fos compromesa atesa la pèrdua de seguiment del 7% dels pacients entre les setmanes 52 (23%) i 76 (30%). Addicionalment, l'ús més liberal de prednisona en el grup placebo durant les 76 setmanes podria haver reduït l'activitat de la malaltia més que en el grup de belimumab.</p>

RISC DE BIAIX

Mètode d'aleatorització

No es descriu el mètode de generació de la seqüència d'aleatorització. L'aleatorització es va estratificar segons la puntuació SELENA-SLEDAI (6-9 vs. ≥ 10), concentració de proteïnúria (<2 g /24 h vs. ≥ 2 g/24 h) en el cribratge i origen ètnic (descendent africà o americà indígena vs. altres)

Encobriment de la seqüència d'aleatorització

Baix risc de biaix. L'aleatorització la realitza un farmacèutic mitjançant un sistema de resposta de veu interactiu centralitzat

Cegament

Baix risc de biaix. Es tracta d'un estudi amb cegament doble. Els pacients, investigadors, coordinadors de l'estudi i patrocinadors estaven cegats a l'assignació del tractament. La preparació del fàrmac d'estudi es realitza a la farmàcia del centre. Es va assignar a diferents monitors la responsabilitat dels aspectes cegats (clínic) i no cegats (preparació del fàrmac d'estudi) de l'estudi.

Seguiment

Baix risc de biaix. Es van aleatoritzar 826 pacients, 7 dels quals no van rebre cap dosi del fàrmac d'estudi i van ser exclosos. Dels 819 pacients restants, 199/271 (73,4%) en el grup belimumab 1 mg/Kg, 191/273 (70,0%) en el grup belimumab 10 mg/Kg i 186/275 (67,6%) en el grup placebo van completar el període de seguiment. No es van observar diferències entre grups en les raons per discontinuar el tractament i sembla poc probable que les pèrdues de seguiment esbiaixin els resultats. Es realitza l'anàlisi de les variables per intenció de tractar modificada.

Informació selectiva dels resultats

Baix risc de biaix. Les variables descrites en el protocol d'estudi són reportades en l'article.

RESULTATS

EFICÀCIA

- Proporció de pacients amb millora en l'SRI a la setmana 52 comparat amb les condicions basals: belimumab 1 mg/Kg: 110/271 (40,6%); belimumab 10 mg/Kg: 118/273 (43,2%); placebo: 92/275 (33,5%), belimumab 1 mg/Kg vs. placebo: $p=0,089$; belimumab 10 mg/Kg vs. placebo: $p=0,017$.
- Proporció de pacients amb milloria en l'SRI a la setmana 76 comparat amb les condicions basals: belimumab 1 mg/Kg: 106/271 (39,1%); belimumab 10 mg/Kg: 105/273 (38,5%); placebo: 89/275 (32,4%), belimumab 1 mg/Kg vs. placebo: $p=0,11$; belimumab 10 mg/Kg vs. placebo: $p=0,13$.
- Proporció de pacients amb una reducció de com a mínim 4 punts en la puntuació SELENA-SLEDAI a la setmana 52 comparat amb les condicions basals: belimumab 1 mg/Kg: 116/271 (42,8%); belimumab 10 mg/Kg: 127/273 (46,5%); placebo: 97/275 (35,3%), belimumab 1 mg/Kg vs. placebo: $p=NS$; belimumab 10 mg/Kg vs. placebo: $p=0,006$.
- Mitjana de canvi en la puntuació PGA a la setmana 24 (mínims quadrats): belimumab 1 mg/Kg: -0,47; belimumab 10 mg/Kg: -0,44; placebo: -0,49; belimumab 1 mg/Kg vs. placebo: Diferència absoluta = 0,02, $p=NS$; belimumab 10 mg/Kg vs. placebo: Diferència absoluta = 0,05, $p=NS$
- Mitjana de canvi en la puntuació SF-36 a la setmana 24 (mínims quadrats): belimumab 1 mg/Kg: 3,78; belimumab 10 mg/Kg: 3,21; placebo: 3,35; belimumab 1 mg/Kg vs. placebo: Diferència absoluta = 0,43, $p=NS$; belimumab 10 mg/Kg vs. placebo: Diferència absoluta = -0,14, $p=NS$
- Proporció de pacients amb una reducció mitjana en la dosi de prednisona $\geq 25\%$ des de la dosi basal fins una dosi $\leq 7,5$ mg/dia durant les setmanes 40 a 52: belimumab 1 mg/Kg: 25/130 (19,2%); belimumab 10 mg/Kg: 21/120 (17,5%); placebo: 16/126 (12,7%), belimumab 1 mg/Kg vs. placebo: $p=NS$; belimumab 10 mg/Kg vs. placebo: $p=NS$.
- Proporció de pacients que no presenten una nova puntuació BILAG A o dues noves puntuacions BILAG B a la setmana 52 comparat amb les condicions basals: belimumab 1 mg/Kg: 203/271 (74,9%); belimumab 10 mg/Kg: 189/273 (69,2%); placebo: 180/275 (65,5%), belimumab 1 mg/Kg vs. placebo: $p<0,05$; belimumab 10 mg/Kg vs. placebo: $p=NS$.
- Proporció de pacients que no presenten una reducció en la puntuació PGA $\geq 0,3$ punts a la setmana 52 comparat amb les condicions basals: belimumab 1 mg/Kg: 197/271 (72,7%); belimumab 10 mg/Kg: 190/273 (69,6%); placebo: 173/275 (62,9%), belimumab 1 mg/Kg vs. placebo: $p<0,05$; belimumab 10 mg/Kg vs. placebo: $p=NS$.

SEGURETAT

- Proporció de pacients que han presentat com a mínim un esdeveniment advers: belimumab 1 mg/Kg: 253/271 (93,4%); belimumab 10 mg/Kg: 253/273 (92,7%); placebo: 253/275 (92,0%)
 - Proporció de pacients que han presentat com a mínim un esdeveniment advers greu (*serious adverse event*): belimumab 1 mg/Kg: 63/271 (23,2%); belimumab 10 mg/Kg: 61/273 (22,3%); placebo: 54/275 (19,6%)
 - Proporció de pacients que han presentat com a mínim un esdeveniment advers d'intensitat greu (*severe adverse event*): belimumab 1 mg/Kg: 51/271 (18,8%); belimumab 10 mg/Kg: 54/273 (19,8%); placebo: 52/275 (18,9%)
 - Proporció de pacients que han discontinuat tractament per esdeveniment advers: belimumab 1 mg/Kg: 18/271 (6,6%); belimumab 10 mg/Kg: 23/273 (8,4%); placebo: 23/275 (8,4%)
 - Proporció de morts durant el període de seguiment: belimumab 1 mg/Kg: 2/271 (0,7%); belimumab 10 mg/Kg: 1/273 (0,4%); placebo: 0/275. Les causes de mort dels 3 pacients que prenién belimumab van ser: 1 per causa desconeguda, 1 deguda a un càncer d'ovari i 1 a causa d'una aturada cardíaca secundària a un brot greu de LES amb afectació multiorgànica
 - Proporció de pacients que han presentat infeccions: belimumab 1 mg/Kg: 202/271 (74,5%); belimumab 10 mg/Kg: 202/273 (74,0%); placebo: 190/275 (69,1%)
 - Proporció de pacients que han presentat infeccions greus (graus 3 i 4): belimumab 1 mg/Kg: 8/271 (3,0%); belimumab 10 mg/Kg: 7/273 (2,6%); placebo: 11/275 (4,0%)
 - Proporció de pacients que han presentat reaccions infusionals: belimumab 1 mg/Kg: 42/271 (15,5%); belimumab 10 mg/Kg: 37/273 (13,6%); placebo: 27/275 (9,8%)
 - Proporció de pacients que han presentat reaccions infusionals greus: belimumab 1 mg/Kg: 1/271 (0,4%); belimumab 10 mg/Kg: 3/273 (1,1%); placebo: 1/275 (0,4%)
 - Proporció de pacients que van experimentar un embaràs a terme (sobre el total d'embarassos amb resultat conegut): belimumab 1 mg/Kg: 2/3 (66%), 1 cas d'avortament electiu; belimumab 10 mg/Kg: 1/2 (50%), 1 pèrdua de seguiment; placebo: cap embaràs.
-

[NCT0071487] Belimumab (Benlysta®) per al tractament del lupus eritematós sistèmic (LES)

Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT, Petri MA, Ginzler EM, Chatham WW, McCune WJ, Fernandez V, Chevrier MR, Zhong ZJ, Freimuth WW. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009 Sep 15;61(9):1168-78. [PMID: 19714604]

DISSENY	INTERVENCIÓ	PARTICIPANTS	VARIABLES DE RESULTAT D'INTERÈS	COMENTARIS
<p><u>Autor i any</u> 24494</p> <p><u>País</u> Estats Units d'Amèrica i Canadà</p> <p><u>Objectiu</u> Avaluar l'eficàcia, la seguretat, la tolerabilitat i l'activitat biològica del belimumab amb una atenció mèdica estàndard vs. placebo i atenció mèdica estàndard en pacients amb LES actiu.</p> <p><u>Finançament</u> Human Genome Sciences</p> <p><u>Disseny</u> ACA, fase II, multicèntric, cegament doble, comparat amb placebo.</p> <p><u>Qualitat global</u> 1+ segons l'escala SIGN (vegeu fonts de biaix de l'estudi)</p>	<p><u>Grups intervenció</u> <i>Belimumab 1 mg/Kg</i> Belimumab 1 mg/Kg i.v. en 2 h els dies 0, 14, 28 i cada 28 dies fins a la setmana 52, juntament amb atenció mèdica estàndard.</p> <p><i>Belimumab 4 mg/Kg</i> Belimumab 4 mg/Kg i.v. en 2 h els dies 0, 14, 28 i cada 28 dies fins a la setmana 52, juntament amb atenció mèdica estàndard.</p> <p><i>Belimumab 10 mg/Kg</i> Belimumab 10 mg/Kg i.v. en 2 h els dies 0, 14, 28 i cada 28 dies fins a la setmana 52, juntament amb atenció mèdica estàndard.</p> <p><u>Grup control</u> Placebo i.v. en 2 h els dies 0, 14, 28 i cada 28 dies fins a la setmana 52, juntament amb atenció mèdica estàndard.</p>	<p><u>Criteris d'inclusió</u> Persones majors de 18 anys que compleixen els criteris revisats de l'ACR pel LES i presenten malaltia activa (puntuació >4 en l'escala SELENA-SLEDAI) en el moment del cribratge, història d'autoanticossos, però sense necessitat de presentar-los en el moment del cribratge, pauta de tractament estable amb dosis fixes de prednisona (5-40 mg/dia) o AINE o immunosupressors durant com a mínim els 60 dies previs a l'administració de la primera dosi del fàrmac d'estudi.</p> <p><u>Criteris d'exclusió</u> - Nefropatia lúpica activa greu - Lupus amb afectació de l'SNC - Embaràs - Immunoglobulines i.v., ciclosporina, ciclofosfamida, plasmafèresi o prednisona (>100 mg/dia) menys de 3 mesos abans del reclutament - Història de transplantament renal - Història d'hipogammaglobulinèmia o deficiència de IgA</p> <p><u>Nre. pacients</u> - 682 pacients cribrats - 476 aleatoritzats - 449 van rebre tractament (belimumab 1 mg/kg: 114; belimumab 4 mg/Kg: 111; belimumab 10 mg/Kg: 111; placebo: 113)</p> <p><u>Nre. pacients analitzats</u> 449 (belimumab 1 mg/kg: 114; belimumab 4 mg/Kg: 111; belimumab 10 mg/Kg: 111; placebo: 113)</p> <p><u>Edat</u> (mitjana i DE): - Belimumab 1 mg/Kg: 42,0 (11,7) - Belimumab 4 mg/Kg: 42,6 (10,7) - Belimumab 10 mg/Kg: 41,8 (11,7) - Control: 42,2 (10,9)</p> <p><u>Sexe</u> (dones): - Belimumab 1 mg/Kg: 93,9% - Belimumab 4 mg/Kg: 94,6% - Belimumab 10 mg/Kg: 94,6% - Control: 90,3%</p>	<p>EFICÀCIA</p> <p><u>Principal</u> - Percentatge de canvi en la puntuació SELENA-SLEDAI a la setmana 24 respecte a condicions basals. - Temps fins a l'aparició del primer brot lleu/moderat o greu de la malaltia segons la definició del l'índex de brots SELENA-SLEDAI</p> <p><u>Secundàries (majors)</u> - Canvis en la puntuació SELENA-SLEDAI i BILAG a la setmana 52. - Temps fins al primer brot de LES (avaluat segons l'índex de brots SELENA-SLEDAI i l'índex BILAG) - Proporció de pacients amb una reducció mitjana en la dosi de prednisona de com a mínim un 50% des de la dosi basal fins una dosi de 7,5 mg/dia o menys durant les setmanes 40 a 52.</p> <p>SEGURETAT - No s'especifiquen variables de seguretat en la publicació - Es va realitzar un recull i classificació dels esdeveniments adversos.</p>	<p><u>Autors</u> L'estudi no assoleix cap dels dos objectius primaris d'eficàcia. Tot i això, aporta evidència que belimumab és ben tolerat i que, afegit a l'atenció mèdica estàndard, millora múltiples mesures secundàries d'activitat de la malaltia en la subpoblació de pacients serològicament actius (71,5% del total de pacients analitzats). D'aquesta manera permet generar una hipòtesi que suposa la base per al disseny dels estudis confirmatoris de fase III.</p>

RISC DE BIAIX

Mètode d'aleatorització

No es descriu el mètode de generació de la seqüència d'aleatorització. L'aleatorització es va estratificar segons la puntuació SELENA-SLEDAI (4-7 vs. ≥8).

Encobriment de la seqüència d'aleatorització

Risc de biaix moderat. No s'especifica com es va encobrir la seqüència d'aleatorització.

Cegament

Risc de biaix moderat. Es tracta d'un estudi amb cegament doble. No s'especifiquen aspectes del cegament ni com es va preparar la medicació d'estudi.

Seguiment

Baix risc de biaix. Es van aleatoritzar 476 pacients, 16 dels quals no van rebre cap dosi del fàrmac d'estudi i en van ser exclosos. Dels 449 pacients restants, 87/114 (76,3%) en el grup belimumab 1 mg/Kg, 94/111 (84,7%) en el grup belimumab 4 mg/Kg, 90/111 (81,1%) en el grup belimumab 10 mg/Kg i 93/113 (82,3%) en el grup placebo van completar el període de seguiment. No es van observar diferències entre grups en les raons per discontinuar el tractament i sembla poc probable que les pèrdues de seguiment esbiaixin els resultats. Es realitza l'anàlisi de les variables per intenció de tractar modificada.

Informació selectiva dels resultats

Baix risc de biaix. Les variables descrites en el protocol d'estudi són reportades en l'article.

RESULTATS

EFICÀCIA

- Mitjana del percentatge de canvi en la puntuació SELENA-SLEDAI a la setmana 24 respecte de les condicions basals (error estàndard de la mitjana): belimumab 1 mg/Kg: -23,3 (4,4); belimumab 4 mg/Kg: -11,3 (5,4); belimumab 10 mg/Kg: -23,7 (4,2); totes les dosis de belimumab: -19,5 (2,7); placebo: -17,2 (5,1). No es van observar diferències entre cap dels grups de tractament actiu i el grup placebo.
- Temps fins a l'aparició del primer brot lleu/moderat o greu de la malaltia segons la definició del l'índex de brots SELENA-SLEDAI: el 59%, 78% i 87% de tots els pacients (inclosos els pacients del grup placebo) van experimentar un brot de LES (lleu/moderat o greu) a les setmanes 12, 24 i 52, respectivament, sense diferències entre grups de tractament. Es va reportar un 32% d'exacerbacions agudes en els grups de belimumab i placebo a la setmana 52.
- Mitjana del percentatge de canvi en la puntuació SELENA-SLEDAI a la setmana 52 respecte de les condicions basals (error estàndard de la mitjana): belimumab 1 mg/Kg: -29,7 (4,3); belimumab 4 mg/Kg: -23,9 (7,3); belimumab 10 mg/Kg: -27,9 (5,5); totes les dosis de belimumab: -27,2 (3,3); placebo: -20,6 (5,2). No es van observar diferències entre cap dels grups de tractament actiu i el grup placebo.
- Proporció de pacients que han presentat una nova puntuació 1A o 1B a l'escala BILAG: belimumab 1 mg/Kg: 33,3%; belimumab 4 mg/Kg: 28,8%; belimumab 10 mg/Kg: 26,1%; totes les dosis de belimumab: 29,5%; placebo: 35,4%. No es van observar diferències entre cap dels grups de tractament actiu o el grup combinat de tractament actiu i el grup placebo.
- Temps (mediana dies, rang interquartil) fins al primer brot de LES (avaluat segons l'índex de brots SELENA-SLEDAI i l'índex BILAG): belimumab 1 mg/Kg: 68 (39, 146); belimumab 4 mg/Kg: 61 (29, 147); belimumab 10 mg/Kg: 70 (29, 154); totes les dosis de belimumab: 67 (32, 147); placebo: 83 (42,140). No es van observar diferències entre el grup combinat de tractament actiu i el grup placebo.
- Proporció de pacients amb una reducció mitjana en la dosi de prednisona com a mínim d'un 50% des de la dosi basal fins una dosi de 7,5 mg/dia o menys durant les setmanes 40 a 52 (dels pacients que presentaven una dosi de prednisona superior a 7,5 mg/Kg: belimumab 1 mg/Kg: 40; belimumab 4 mg/Kg: 35; belimumab 10 mg/Kg: 38; totes les dosis de belimumab: 113; placebo: 48): belimumab 1 mg/Kg: 20,0%; belimumab 4 mg/Kg: 31,4%; belimumab 10 mg/Kg: 44,7%; totes les dosis de belimumab: 31,9%; placebo: 27,1%. No es van observar diferències entre cap dels grups de tractament actiu i el grup placebo.

SEGURETAT

- Proporció de pacients que han presentat com a mínim un esdeveniment advers: belimumab 1 mg/Kg: 97,4%; belimumab 4 mg/Kg: 96,4%; belimumab 10 mg/Kg: 97,3%; totes les dosis de belimumab: 97,0%; placebo: 97,3%
 - Proporció de pacients que han presentat com a mínim un esdeveniment advers greu (*serious adverse event*): belimumab 1 mg/Kg: 18,4%; belimumab 4 mg/Kg: 13,5%; belimumab 10 mg/Kg: 16,2%; totes les dosis de belimumab: 16,1%; placebo: 19,5%
 - Proporció de morts durant el període de seguiment: belimumab 1 mg/Kg: 1/114 (0,9%); belimumab 4 mg/Kg: 0/111; belimumab 10 mg/Kg: 1/111 (0,9%); totes les dosis de belimumab: 2/336 (0,6%); placebo: 0/113. Les causes de mort dels 2 pacients que prenen belimumab van ser: 1 per suïcidi i 1 per fallida respiratòria.
 - Proporció de pacients que han presentat infeccions: belimumab 1 mg/Kg: 74,6%; belimumab 4 mg/Kg: 79,3%; belimumab 10 mg/Kg: 73,0%; totes les dosis de belimumab: 75,6%; placebo: 72,6%
 - Proporció de pacients que han presentat infeccions greus (graus 3 i 4): belimumab 1 mg/Kg: 7,0%; belimumab 4 mg/Kg: 5,4%; belimumab 10 mg/Kg: 3,6%; totes les dosis de belimumab: 5,4%; placebo: 2,7%.
-

ABREVIACIONS

ACA:	assaig clínic aleatoritzat
ACR:	Col·legi Americà de Reumatologia
AINE:	antiinflamatoris no esteroïdals
ANA:	anticossos antinuclears
antiDNAdc:	anticossos antiDNA de doble cadena
AVAQ:	any de vida ajustat per qualitat
BLyS:	proteïna estimuladora de limfòcits B humans
CHMP:	Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA:	Agència Europea de Medicaments
FDA:	Food and Drug Administration
LES:	lupus eritematós sistèmic
NICE:	National Institute for Health and Clinical Excellence
PGA:	escala d'avaluació global per part del metge
PVL:	preu de venda del laboratori
SIGN:	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SNC:	sistema nerviós central
SRI:	índex de resposta del lupus eritematós sistèmic

BIBLIOGRAFIA

1. Schur PH, Gladman DD. Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. In: Pisetsky DS, Romain PL editors, UpToDate. Waltham, MA (US); 2011.
2. Bartels CM. Systemic lupus erythematosus (SLE) [página a Internet]. New York, NY (US): Medscape Reference; 2011 [citado junio 2012]. Disponible a: <http://emedicine.medscape.com/article/332244-overview>
3. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2011;365(22):2110-21.
4. Bartels CM. Systemic lupus erythematosus (SLE) clinical presentation [página a Internet]. New York, NY (US): Medscape Reference; 2011 [citado junio 2012]. Disponible a: <http://emedicine.medscape.com/article/332244-clinical>
5. Hannahs Hahn B. Lupus eritematoso generalizado. Cuadro 313-4 manifestaciones diseminadas del SLE y prevalencia durante su evolución. Columbus, OH (US): Harrison Medicina; 2011.
6. Schur PH, Hahn BH. Epidemiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Pisetsky DS, Romain PL, editors, UpToDate. Waltham, MA (US); 2011.
7. Alonso MD, Llorca J, Martínez-Vázquez F, Miranda-Filloo JA, Díaz de Terán T, Dierssen T, et al. Systemic lupus erythematosus in northwestern Spain: a 20-year epidemiologic study. Medicine (Baltimore). 2011;90(5):350-8.
8. López P, Mozo L, Gutiérrez C, Suárez A. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age influence on immunological features. Lupus. 2003;12(11):860-5.
9. Schur PH, Wallace DJ. Overview of the therapy and prognosis of systemic lupus erythematosus in adults. In: Pisetsky DS, Romain PL, editors. UpToDate. Waltham, MA (US); 2011. 2012.
10. Sing Lau C, Mak A. The socioeconomic burden of SLE. Rheumatology. 2009;5:400-4.
11. Baker K, Pope J. Employment and work disability in systemic lupus erythematosus: a systematic review. Rheumatology (Oxford). 2009;48(3):281-4.
12. Colangelo KJ, Pope JE, Peschken C. The minimally important difference for patient reported outcomes in systemic lupus erythematosus including the HAQ-DI, pain, fatigue, and SF-36. J Rheumatol. 2009;36(10):2231-7.
13. Guías clínicas de enfermedades autoinmunes sistémicas. Lupus eritematoso sistémico 2011. Madrid: Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI); 2011.

14. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271-7.
15. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
16. Arthritis Advisory Committee Meeting Briefing Document for the 16 November 2010 Meeting. Belimumab. Belnysta (belimumab). Treatment of Systemic Lupus Erythematosus BLA 125370. Rockville, MD (US): Human Genome Sciences, Inc; 2010 [citat febrer 2012]. Disponible a: www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisDrugsAdvisoryCommittee/UCM233581.pdf
17. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005;353(24):2550-8.
18. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992;35(6):630-40.
19. The American College of Rheumatology response criteria for systemic lupus erythematosus clinical trials: measures of overall disease activity. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3418-26.
20. Hay EM, Bacon PA, Gordon C, Isenberg DA, Maddison P, Snaith ML, et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med.* 1993;86(7):447-58.
21. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, Stohl W, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1143-51.
22. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1168-78.
23. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(2):195-205.
24. Informe de prevalencia de enfermedades reumáticas [página a Internet]. Madrid: Sociedad Española de Reumatología (SER); 2011 [citat febrer 2012]. Disponible a: www.ser.es/investigacion/Informes_Estadisticos.php

25. Benlysta 120 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto [monografía a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2011 [citad febrer 2012]. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002015/WC500110150.pdf
26. Benlysta [Internet]. Madrid: Bot Plus Web. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2011 [citad juny 2012]. Disponible a : <https://botplusweb.portalfarma.com>
27. Navarra SV, Guzman 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;377(9767):721-31.
28. 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;63(12):3918-30.
29. 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 [Epub ahead of print].
30. Benlysta. Assessment report [monografía a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2011 [citad febrer 2012]. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002015/WC500110152.pdf
31. Systemic lupus erythematosus (active) -belimumab: appraisal consultation document [monografía a Internet]. London (United Kingdom): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2012 [citad febrer 2012]. Disponible a: www.nice.org.uk
32. Instituto Nacional de Estadística (INE) [página a Internet]. Madrid: INE; [citad febrer 2012]. Disponible a: <http://www.ine.es>
33. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(2):413-24.
34. Cervera R, Gil-Aguado A, Rúa-Figueroa I, Sabio J, Pallares L, Hernández-Pastor L, et al. Coste del lupus eritematoso sistémico en hospitales de referencia españoles. A: XXXII Congreso Nacional de la SEMI. Las Palmas de Gran Canaria; octubre 2011.
35. Guidance for industry. Systemic lupus erythematosus developing medical products for treatment [monografía a Internet]. Silver Spring, MD (US): Food and Drug Administration (FDA); 2010 [citad febrer 2012]. Disponible a: www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072063.pdf
36. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus

erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):222-33.

37. Connock M, Cummins E, Sutcliffe P, Court R, Johnson R, Grove A, et al. Belimumab for the treatment of active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus. Coventry (United Kingdom): Warwick Medical School; 2011.
38. Work plan for the Rheumatology-Immunology working party (RIWP) [monografia a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2011 [citat febrer 2012]. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Work_programme/2011/01/WC500100654.pdf
39. Draft NICE guidance does not recommend belimumab as a treatment for active systemic lupus erythematosus [monografia a Internet]. London (United Kingdom): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2011 [citat febrer 2012]. Disponible a: www.nice.org.uk



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu