



RC037 - Uso de belimumab en el tratamiento del LES en la práctica clínica real: resultados en España

C. Rodríguez Escalera¹, M.J. García Villanueva², F.J. Hidalgo Bermejo³, Á.M. Zurita Guisado³, M.C. Terrés Goena³, C. San Román Gutiérrez³, M.F. Perelló³ y N. Bahamontes-Rosa³

¹Hospital Universitario de Jaén. ²Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ³Departamento médico. GSK. Madrid.

Resumen

Introducción: Belimumab es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe la forma soluble del estimulador del linfocito B (BLyS) y el único agente biológico con indicación aprobada para pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Desde 2011, belimumab se puede utilizar en España para el tratamiento de pacientes adultos con LES activo tratados con terapia estándar. Desde entonces, se han publicado datos independientes sobre el uso de belimumab en vida real en la práctica clínica española. El objetivo de esta revisión es recopilar y describir los datos de eficacia y seguridad de belimumab en pacientes adultos con LES en la práctica clínica en España.

Métodos: Búsqueda sistemática de publicaciones de uso de belimumab en pacientes con LES en práctica clínica en España, usando las bases de datos PubMed y Embase como fuente de información.

Resultados: Se han encontrado un total de 18 estudios observacionales en España. Desde el año 2014 en España se han publicado 6 casos clínicos (tabla 1), 9 estudios retrospectivos (tabla 2) y 3 prospectivos (tabla 3) de práctica clínica real con belimumab. Un total de 197 pacientes fueron tratados con belimumab 10 mg/Kg intravenoso y el caso clínico descrito por Carrión-Barberà et al informó del primer cambio a la formulación subcutánea (SC) de belimumab como primera opción de tratamiento biológico para una paciente con pleuropericarditis asociada al LES. Las principales manifestaciones refractarias que promovieron el uso de belimumab fueron artritis y manifestaciones cutáneas. Los datos de estudios prospectivos mostraron que belimumab añadido al tratamiento habitual en estos pacientes se asocia con una disminución de (1) la actividad de la enfermedad medida por la escala SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) de hasta en un 70%, y (2) del recuento absoluto de células B CD19+ y/o de los niveles de anticuerpos anti-ADN. En los estudios retrospectivos y casos clínicos belimumab también reportó beneficios mejorando la sintomatología general y permitiendo la reducción de la dosis diaria de corticoides (hasta en un 50%) con 2 casos en los que la prednisona pudo ser suspendida (Anjo et al, 2019). En un estudio multicéntrico desarrollado por Cortés et al, estudio OBSErve, el uso de belimumab se asoció a reducciones en el empleo de recursos sanitarios (número de visitas a urgencias o de visitas no programadas, entre otras variables). En este estudio se muestra que el 72% de los pacientes responden al tratamiento con belimumab en los primeros 6 meses de terapia (reducción de actividad > 20%). En general, belimumab fue bien tolerado siendo los trastornos hematológicos y las infecciones los eventos adversos registrados con más frecuencia. La tasa de retención durante un seguimiento máximo de 24 meses osciló entre el 100% y el 39% y las causas más frecuentes de interrupción de belimumab fueron la ineficacia y la insuficiencia venosa periférica.

Tabla 1. Casos clínicos

Principales características demográficas, manifestaciones clínicas e intervenciones de los pacientes incluidos

Autor, año	Número de pacientes (n)	Sexo (H/M)	Edad media, años (rango)	Diagnósticos	Tiempo medio de evolución SLEDAI de LES, (E-L) años	Tratamientos concomitantes, n (%)	Intervención
Husein-ElAhmed, 1 2014	0 (1)	52		LES con afectación renal, musculoesquelética y cutánea ANAs + (1/640) y anti-Ro/SSA +	6	NR	Terapia de mantenimiento con hidroxicloroquina 200 mg diarios y prednisona 20 mg diarios Belimumab a una dosis de 10 mg/kg/día los días 1, 14 y 28
González-Echavarri, 1 2016	NR	25		LES con artritis, fiebre, lesiones cutáneas vasculíticas, ANAs + (1:600), anticuerpos anti-ADN 14 (1:200) e hipocomplementemia (C3: 53 mg/dL, C4:3 mg/dL)	NR	Hidroxicloroquina, prednisona 5 mg/día, micofenolato 750 mg/día, tacrolimus 7 mg/día, enalapril	Belimumab (10 mg/kg en las semanas 0-2-4, después cada 4 semanas)
Carbajal, 1 2017	NR	NR		LES con exantema malar, artritis, anticuerpos antinucleares positivos (ANAs), anti-ADN, hipocomplementemia, anemia hemolítica y nefritis lúpica de clase IV comprobada por biopsia	NR	Glucocorticoides, hidroxicloroquina y micofenolato mofetilo	Adición de tratamiento con belimumab a glucocorticoides, hidroxicloroquina y micofenolato

Giménez, 2019	1	0 (1) 56	LES	NR	NR	Prednisolona a 1 mg/kg/día con reducción gradual	Belimumab a 10 mg/kg en los días 0, 14 y 28 y posteriormente a intervalos cada 4 semanas
Castillo- Dayer, 2019	1	0 (1) 31	LES con artritis reumatoide poliarticular, nodular y erosiva Factor reumatoide y anticuerpo anti-peptido citrulinado cíclico	9	NR	500 mg de metilprednisolona en 3 dosis, incremento de la dosis de hidroxicloroquina a 400 mg diarios	Belimumab intravenoso (560 mg mensuales)
Carrión- Barbera, 2019	1	0 (1) 51	LES con artritis reumatoide, anticuerpos antifosfolípidos +	2	8	Hidroxicloroquina 400 mg/12 h combinado con leflunomida 20 mg/día y dosis bajas de prednisona con un control irregular, lo que justificó el cambio de la terapia	Inicio de belimumab intravenoso a 10 mg/kg/mes como agente ahorrador de corticosteroides.

+

LES: lupus eritematoso sistémico; H: hombre, M: mujer; NR: no reportado.

Tabla 2. Retrospectivos

Principales características demográficas, manifestaciones clínicas e intervenciones de los pacientes incluidos

Autor, año	Número de pacientes (n)	Sexo (H/M)	Edad media, (rango)	Diagnósticos	Tiempo medio de evolución de LES, años (rango)	SLEDAI (E-L)	Tratamientos concomitantes, n (%)	Intervención	
Brito-Zeron, 2014 ¹⁰	41,8	1 (9)	41,8 (24-71)	LES con afectación mucocutánea (n = 4), vasculitis refractaria (n = 3), enfermedad sistémica (n = 2), lupus renal refractario (n = 1) Niveles elevados de anti-dsDNA y/o hipocomplementemia (n = 8)	NR	12 (6-33)	Corticoides (n = 10), antipalúdicos (n = 6) y agentes inmunosupresores (n = 8) (micofenolato n = 6)	Belimum mg/kg	
Cortes, 2014	64	7	42,7 ± (57)	LES con manifestaciones musculoesqueléticas (artritis = 56,2%), inmunológicas (hipocomplementemia C3, C4 o CH50 = 53,1%, aumento de anti-dsDNA = 48,44%) y mucocutáneas (erupción = 26,5%)	12 (4-12) diagnosticados con LES 5 años	El 23% fueron diagnosticados con LES 5 años	10,1	Corticoides orales 95%	Belimum mg/kg con duración de 6 meses
Alonso, 2014	6	0 (6)	38	LES con afectación articular (n = 6), cutánea (n = 5), hematológica (n = 2), renal (n = 2)	NR	NR	Solo o en combinación: corticosteroides (prednisona), antipalúdicos (hidroxicloroquina) o inmunosupresores (micofenolato mofetilo)	Belimum dosis estandarizada de 10 mg/kg	
Almarchel, 2014 ⁵	0 (5)	36 (25-50)	36 (25-50)	LES con ANA+, anti-DNA Hipocomplementemia C3 y C4	NR	NR	Prednisona	Tratamiento con belimum	

			LES con anticuerpos antifosfolípido+ (n = 13)		
			ANA+ (n = 17)		Prednisona (n = 17), hidroxicloroquina (n = 13), metotrexato (n = 7), azatioprina (n = 1), micofenolato (n = 1), leflunomida (n = 1)
Aldasoro, 2018	18	2 (IQR 16) 34,3 (27-45,7)	Anti-Ro (n = 9) 8,05 (3,54-14,02) Anti-La (n = 4) Anti-SM (n = 4)	10,00 (8 a 13,7)	Belimumbolo con mediana (IQR 2-3)
			Anti-nRP (n = 4)		Antipalúdicos (100%)
					Metotrexato (más del 80%)
Riancho-Zarrabeitia, 2018	11	0 (11) 38,9 ± 9,6	LES con manifestaciones clínicas articulares (100%), cutáneas (81%), hematológicas (64%), renales (27%), pulmonares (9%), cardíacas (9%)	NR NR	Azatioprina (27%) Fármacos anti-TNF (27%) Ciclofosfamida (18%) Leflunomida (18%) Tacrolimus y Rituximab (n = 1)
					Tratamiento con belimumbolo

		32				
15 (Sept 2017)		(8,34)				
Navarro, 2019	1 (18)	28 (14 Q1, Q3 31,82)	Pacientes diagnosticados con LES según los criterios SLICC 2012, tratados con belimumab intravenoso	11 (Q1 6,5, Q3 20)	NR	Hidroxicloroquina (n = 8), micofenolato mofetilo (n = 6), azatioprina (n = 4), metotrexato (n = 2)
19 (Dic 2018)						Dosis de mantenimiento 10 mg/kg azatioprina (n = 5), metotrexato (n = 3), glucocorticoides (n = 17)
Argumanez, 12 2019	0 (12)	48,5 (31- 70)	LES con artritis (n = 7), trombocitopenia (n = 3), cutánea (n = 2), serositis (n = 1)	NR	NR	Belimumab con una duración 27,5 mes 26,24)
			LES (n = 20)			
Anjo, 2019 23	0 (23)	41,5 ± 10,5	Lupus discoide cutáneo (n = 2)			Hidroxicloroquina (n = 22), Prednisona (n = 23), inmunosupresores (n = 22), azatioprina (n = 6), ácido micofenólico (n = 8), metotrexato (n = 6), ciclosporina (n = 0), leflunomida (n = 2)
			Síndrome obstétrico antifosfolípido (n = 1)	171,8 (meses) ± 131,1	9,6 ± 1,6 (puntuación SLEDAI- 2K)	
			Síndrome de Sjögren asociado (n = 3)			Belimumab con una duración 18,9 mes 16,0)
			Síndrome antifosfolípido (n = 2)			
			Tiroiditis autoinmune (n = 2)			

LES: lupus eritematoso sistémico; criterios SLICC: Criterios de Clínicas Colaboradoras Internacionales de Lupus Sistémico (Systemic Lupus International Collaborating Clinics); SLEDAI: índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico; NR: no reportado; IQR: rango intercuartílico.

Tabla 3. Prospectivos

Principales características demográficas, manifestaciones clínicas e intervenciones de los pacientes incluidos

Autor, año	Número de pacientes (n)	Sexo (H/M)	Edad media, años (rango)	Diagnósticos	Tiempo medio de evolución SLEDAI de LES, (E-L) años (rango)			Tratamientos concomitantes, n (%)	Intervención
					NR	NR	NR		
Hernández-Flórez, 2015	8	NR	NR	LES	NR	NR	NR		Tratamiento con belimumab
Montserrat, 2016	14 (belimumab n = 7)	NR	NR	LES activo	NR	NR	NR		Tratamiento con belimumab
Lorente, 2018	8	0 (8)	46 (25-65)	LES HTA (n = 6) Diabetes mellitus (n = 1) Hiperlipemia (n = 4) Cardiopatía isquémica (n = 4) Tabaquismo (n = 4)	18 (7-27)	7,6 (6-12)	Metotrexato, 1 (12,5%) Azatioprina, 5 (62,5%) Micofenolato mofetilo, 2 (25%)		Perfusión intravenosa de belimumab (10 mg/kg) y premedicación intravenosa (corticoides, paracetamol, antihistamínicos), cada 4 semanas

LES: lupus eritematoso sistémico; criterios SLICC: Criterios de Clínicas Colaboradoras Internacionales de Lupus Sistémico (Systemic Lupus International Collaborating Clinics); SLEDAI: Índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico; NR: no reportado.

Conclusiones: Estos datos de práctica clínica real proporcionan información sobre distintos aspectos del tratamiento y los resultados de belimumab que complementan la información obtenida de los ensayos clínicos. Por lo tanto, esta revisión puede ayudar a ilustrar una imagen más completa de la efectividad y tolerabilidad de este fármaco en la vida real de los pacientes adultos con LES.

Este estudio 213584 está financiado por GSK.