



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 $\geq 20\%$). 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 de LES, años (rango) | SLEDAI (E-L) | Tratamientos concomitantes, n (%) | Intervención |
|--------------------------|-------------------------|------------|--------------------------|--|--|--------------|--|---|
| Husein-ElAhmed, 2014 | 1 | 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, 2016 | 1 | NR | 25 | LES con artritis, fiebre, lesiones cutáneas vasculíticas, ANAs + (1:600), anticuerpos anti-ADN (1:200) e hipocomplementemia (C3: 53 mg/dL, C4:3 mg/dL) | 14 | 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, 2017 | 1 | 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 | NR | Glucocorticoides, hidroxicloroquina y micofenolato mofetilo Tratamiento de inducción con glucocorticoides y ciclofosfamida por brote, seguido tras la remisión, de terapia de mantenimiento con azatioprina | Adición de tratamiento con belimumab a glucocorticoides, hidroxicloroquina y micofenolato Suspensión de belimumab después de 14 meses de tratamiento |
| 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-péptido 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) |

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 inmunosupresora a metotrexato 15 mg/semana. Aspirina 100 mg/día

Inicio de belimumab intravenoso a 10 mg/kg/mes como agente ahorrador de corticosteroides.

Una dosis de belimumab subcutáneo después de 24 dosis de belimumab intravenoso

Carrión-Barbera, 2019

1

0 (1) 51

LES con artritis reumatoide, anticuerpos antifosfolípidos +

2

8

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, años (rango) | Diagnósticos | Tiempo medio de evolución de LES, años (rango) | SLEDAI (E-L) | Tratamientos concomitantes, n (%) | Intervención |
|-------------------|-------------------------|------------|--------------------------|---|--|------------------|--|--|
| Brito-Zeron, 2014 | 10 | 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) | Belimumab (10 mg/kg) |
| Cortes, 2014 | 64 | 7 (57) | 42,7 ± 12 | 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%) | El 23% fueron diagnosticados con LES < 5 años | 10,1 | Corticoides orales 95% | Belimumab (10 mg/kg) con una duración media 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) | Belimumab a dosis estándar de 10 mg/kg |
| Almanchel, 2014 | 5 | 0 (5) | 36 (25-50) | LES con ANA+, anti-DNA Hipocomplementemia C3 y C4 | NR | NR | Prednisona | Tratamiento con belimumab |
| Aldasoro, 2018 | 18 | 2 (16) | 34,3 (IQR 27-45,7) | LES con anticuerpos antifosfolípido+ (n = 13) ANA+ (n = 17) Anti-Ro (n = 9) Anti-La (n = 4) Anti-SM (n = 4) Anti-nRP (n = 4) | 8,05 (3,54-14,02) | 10,00 (8 a 13,7) | Prednisona (n = 17), hidroxicloroquina (n = 13), metotrexato (n = 7), azatioprina (n = 1), micofenolato (n = 1), leflunomida (n = 1) | Belimumab en bolo con una mediana de 8,5 (IQR 2-32,7) |

| | | | | | | | | |
|---------------------------|---------------------------------|--------|-----------------------------------|--|-----------------------|----------------------------------|---|---|
| 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 | Antipalúdicos (100%) Metotrexato (más del 80%) Azatioprina (27%) Fármacos anti-TNF (27%) Ciclofosfamida (18%) Leflunomida (18%) Tacrolimus y Rituximab (n = 1) | Tratamiento con belimumab |
| Navarro, 2019 | 15 (Sept 2017) 19 (Dic 2018) | 1 (18) | 32 (8,34) 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) azatioprina (n = 5), metotrexato (n = 3), glucocorticoides (n = 17) | Dosis inicial: 10 mg/kg cada 14 días Dosis de mantenimiento: 10 mg/kg cada 28 días |
| Argumanez, 2019 | 12 | 0 (12) | 48,5 (31-70) | LES con artritis (n = 7), trombocitopenia (n = 3), cutánea (n = 2), serositis (n = 1) LES (n = 20) Lupus discoide cutáneo (n = 2) | NR | NR | NR | Belimumab con una duración de 27,5 meses (± 26,24) |
| Anjo, 2019 | 23 | 0 (23) | 41,5 ± 10,5 | Síndrome obstétrico antifosfolípido (n = 1) Síndrome de Sjögren asociado (n = 3) Síndrome antifosfolípido (n = 2) Tiroiditis autoinmune (n = 2) | 171,8 (meses) ± 131,1 | 9,6 ± 1,6 (puntuación SLEDAI-2K) | 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) | Belimumab con una duración de 18,9 meses (± 16,0) |

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 de LES, años (rango) | SLEDAI (E-L) | Tratamientos concomitantes, n (%) | Intervención |
|------------------------|-------------------------|------------|--------------------------|--------------|--|--------------|-----------------------------------|---------------------------|
| 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 |

| | | | | | | | |
|------------------|---|-------|-------------------------------------|---------------|---------------|-----------------------------------|---|
| | | | LES | | | Hidroxicloroquina , 7 (87,5%) | |
| | | | HTA (n = 6) | | | Metotrexato, 1 (12,5%) | Perfusión intravenosa de belimumab (10 mg/kg) y premedicación intravenosa (corticoides, paracetamol, antihistamínicos |
| Lorente, 2018 | 8 | 0 (8) | Diabetes mellitus (n = 1) | 46 (25-65) | 18 (7-27) | Azatioprina, 5 (62,5%) |) , cada 4 semanas |
| | | | Hiperlipemia (n = 4) | | 7,6 (6-12) | | |
| | | | Cardiopatía isquémica (n = 4) | | | Micofenolato mofetilo, 2 (25%) | |
| | | | Tabaquismo (n = 4) | | | | |

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.