

Belimumab en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico. Recomendaciones de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes^a.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica invalidante, para la que no se dispone de tratamiento curativo en la actualidad^{1,2}. Un porcentaje mayoritario de pacientes tienen un curso crónico activo (40-58%) o recurrente remitente (26-35%) y solo una minoría (16-25%-34%) sigue un curso quiescente que no requiere tratamiento antiinflamatorio^{3,4,5}. En un reciente estudio, relativo a una cohorte de pacientes lúpicos seguidos en un centro de referencia, dos terceras partes de ellos desarrollaron al menos un brote de actividad de la enfermedad en un periodo de 7 años de seguimiento, a pesar de estar recibiendo una estrecha monitorización y el tratamiento habitual⁵. Por otra parte, en un estudio de coste económico multicéntrico europeo, los pacientes presentaron una media de 1 brote anual⁶. El diagnóstico del LES puede demorarse durante años, lo que puede relacionarse

^a Acrónimos:

APRIL: TNF ligand superfamily member 13 (también conocido como “proliferation-inducing ligand” [APRIL])
anti-DNA: anticuerpos anti-ácido desoxirribonucleico nativo
anti-Sm: anticuerpos anti-Sm
BAFF: TNF ligand superfamily member 13B (B cell-activating factor of the TNF family [también conocido como BlyS])
BAFF-R/BR-3: B cell-activating factor receptor
BCMA: B cell maturation antigen
BILAG: British Isles Lupus Assessment Group Activity Index
BLM: Belimumab
BLISS: Belimumab in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus
BlyS: B-lymphocyte stimulator (también conocido como BAFF)
C3: factor 3 del complemento
C4: factor 4 del complemento
CP: Células plasmáticas
CVRS: calidad de vida relacionada con la salud
EA: efecto adverso
EC: Ensayo clínico
ECC: Ensayo clínico controlado
ECLAM: European Consensus Lupus Activity Measurement
EQ-5D: EuroQol-5 dimensiones
ESSDAI: EULAR Sjögren Syndrome Disease Activity Index
ESSPRI: EULAR Sjögren Syndrome Patient Reported Index
FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FDA: Food and Drugs Administration. USA
GC: Glucocorticoides
IFN I: Interferon I
IgA, IgG, IgM: Inmunoglobulinas A, G y M
Igs: Inmunoglobulinas
IRCA: Insuficiencia Renal Crónica avanzada
LES: Lupus Eritematoso Sistémico
PCS: Physical Component summary
PGA: Physician’s Global Assessment
SELENA-SLEDAI: Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment- Systemic Lupus Erythematosus Activity Index
SF-36: Short Form-36
SFI: systemic lupus erythematosus flare index
SLAM: Systemic Lupus Activity Measure
SELENA-SLEDAI: Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.
SLICC/DI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/Damage Index
SRI: systemic lupus erythematosus responder index
TOLRs: Toll-like receptors
TACI: Transmembrane activator and CAML [calcium modulator and cyclophilin ligand] interactor
TNF: Tumor Necrosis Factor
USA: United States of Northamerica

con su desarrollo insidioso, aunque en ocasiones (15%) tiene un curso agudo-subagudo de semanas de duración⁷. Se han elaborado diferentes índices de actividad de la enfermedad que permiten definir la presencia de brotes y situaciones de respuesta al tratamiento^{8,9,10,11,12,13}, aunque es más fácil identificar un brote grave o la falta de actividad, que los brotes moderados o leves¹⁴. Además, se ha descrito una clara relación entre la actividad de la enfermedad y el daño crónico permanente^{15,16}, que es un factor determinante de la morbi-mortalidad en el LES¹⁷. Es importante, para el manejo del paciente, establecer los factores relacionados con los brotes de actividad (aumento de ≥ 4 puntos en SLEDAI-2k) o una evolución crónica activa (mantenimiento en ≥ 2 ocasiones consecutivas de una puntuación SLEDAI-2k ≥ 4 , excluidas situaciones solo serológicas), pero hacerlo puede ser difícil en ocasiones⁴. Los brotes de actividad son frecuentes en el LES, de forma que solo un 38,4% de los enfermos se mantiene libre de brotes, graves o moderados, en el transcurso de un año (38.4%)¹⁸. Los pacientes con LES en tratamiento inmunosupresor habitual tienen entre 23% y 32% de probabilidad de desarrollar un brote de actividad grave o moderado en el año siguiente, especialmente aquellos que parten con afectación renal, neurológica o vasculítica y altos niveles séricos de anticuerpos anti-DNA o del estimulador soluble de los linfocitos B (BLyS), o bajos niveles séricos de C3; por otra parte, el tratamiento con hidroxiclороquina no es predictivo del riesgo de brote¹⁹.

En todas las series publicadas, el LES tiene un predominio femenino, siendo de 4.3 a 13.6 veces más frecuente en las mujeres que en los hombres^{20,21}. La edad de presentación del LES suele situarse en los años fértiles de la vida, entre los 15 y 44 años de edad, especialmente en poblaciones afroamericanas de USA²⁰. En otras poblaciones, el pico de incidencia puede situarse sobre los 40 años²¹. La incidencia anual del LES es de 1-8.7/10⁵ habitantes²⁰. La prevalencia del LES varía entre 20-70/10⁵ habitantes en el sexo femenino, siendo 2-4 veces más frecuente y grave entre las poblaciones no caucásicas (hispanos, negros y afrocaribeños) que en caucásicos y asiáticos en todo el mundo^{20,22}. También es más grave en hombres y en los casos de comienzo pediátrico o tardío^{20,21,22,23, 24}. Actualmente, los pacientes con LES tienen una supervivencia superior al 90% a los 5 años de seguimiento^{24,25}. En algunas minorías étnicas se observa una supervivencia menor, 90% en negros y 87% en hispanos, pero esta situación puede estar relacionada más bien con factores socioeconómicos²⁶. La supervivencia a más largo plazo, 10-15 años, es menor en los pacientes con una forma grave de LES, frente a los que presentan formas más leves²⁴. Un adecuado apoyo social podría ser un factor protector de supervivencia²⁷. También se ha observado una menor supervivencia en pacientes con nefritis lúpica²⁵ y, por otra parte, en los pacientes con formas proliferativas de lesión renal, el riesgo de insuficiencia renal crónica avanzada (IRCA) es del 10 al 30%²⁸. Las causas más frecuentes de fallecimiento en el LES son la actividad de la enfermedad, las infecciones y los eventos cardiovasculares relacionados con aterosclerosis acelerada²³. Además de la actividad de la enfermedad y de la IRCA mencionada, uno de los resultados importantes a considerar en el LES es el daño orgánico irreversible de otros sistemas corporales, hecho que se produce en la mayoría de los pacientes, y que puede derivar de la actividad de la enfermedad o del tratamiento utilizado^{15,29,30}. En general, los autores han descrito una relación entre la exposición a dosis altas y/o tiempos prolongados de tratamiento con glucocorticoides (GC) y el desarrollo de daño acumulado y, específicamente, la aterosclerosis clínica o subclínica, por lo que la recomendación general en estos pacientes es utilizar la dosis más baja de GC durante el

menor tiempo posible^{29,31}. La mejoría de la supervivencia en el LES deriva la atención de los pacientes hacia otras variables resultado de la enfermedad que pueden ser de interés³². La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), en sus aspectos físico y mental, está disminuida en pacientes con LES, medida con escalas genéricas o específicas de la enfermedad. La situación en el LES es comparable a lo que sucede en otras enfermedades crónicas, tales como el síndrome de inmunodeficiencia adquirido, la artritis reumatoide, la hipertensión arterial sistémica, la insuficiencia cardiaca congestiva, la diabetes mellitus o el infarto de miocardio^{33,34,35}. Por otra parte, el LES conlleva discapacidad, especialmente en las actividades comprometidas y discrecionales de la vida, lo que influye en su bienestar psicológico³⁶, y dificultades laborales, con mayores posibilidades de desempleo^{37,38,39}, así como otros problemas personales que solo pueden detectarse con instrumentos de medida de salud valorada desde la perspectiva del paciente, y que incluyen el dolor, la astenia, o las dificultades escolares y laborales^{40,41}. El costo económico de la enfermedad también es considerable, tanto en USA como en Europa^{6,41,42,43}, siendo los brotes de actividad y la afectación renal los principales factores determinantes de los costes directos de la enfermedad^{6,43}.

En pacientes con LES la respuesta inmune normal se encuentra alterada, desregulada, de forma que existe una tendencia a la producción, aumentada y persistente, de autoanticuerpos, y tanto el sistema inmune innato como el adaptativo se mantienen anormalmente activados^{44,45}. Además de la predisposición genética, los factores medioambientales, tales como el virus de Epstein-Barr, la exposición a las radiaciones de luz ultravioleta, estrógenos⁴⁶, fármacos, pesticidas y disolventes⁴⁷, el polvo de sílice y el humo del tabaco⁴⁸, participan en la fisiopatología del proceso autoinmune en general⁴⁴. Los autoanticuerpos son característicos del LES⁴⁹ y su presencia puede detectarse años antes de que se produzcan los primeros síntomas clínicos⁵⁰. Algunos de estos autoanticuerpos, en especial los anticuerpos anti-DNA, se combinan con sus antígenos formando inmunocomplejos, que se depositan en los tejidos, activan el complemento y los productos de la inflamación, siendo responsables de la lesión tisular. Por su parte, los linfocitos B y los problemas de tolerancia inmunológica participan en la patogénesis del LES. Los linfocitos B son los precursores de las células plasmáticas que producen los autoanticuerpos tienen capacidad de presentar antígenos a los linfocitos T y otros linfocitos B y producen linfoquinas proinflamatorias^{44,45}. En pacientes con LES el número de células plasmáticas circulantes, plasmoblastos y linfocitos B transicionales tardíos está aumentado^{45,51,52}. Además, hay una mayor proporción de linfocitos B y T activados y las vías de activación y eliminación de los linfocitos B son anormales, favoreciendo la autoinmunidad y la inflamación^{44,45,53}. En el LES humano, la alteración más llamativa de las células B de sangre periférica es la expansión de las células B de memoria y los plasmablastos, lo que sugiere que esta enfermedad se caracteriza por frecuentes ciclos de activación de células B y su diferenciación, con importante tráfico entre los órganos linfoides secundarios y las dianas tisulares⁴⁵. Las células reguladoras de diferentes tipos que suprimen la actividad de los linfocitos B y T están disminuidas o disfuncionantes en la mayoría de los pacientes con LES^{44,53,54}. Una opción en el tratamiento del LES sería la inhibición de los inmunoproteosomas al dirigirse frente a dos vías críticas de la inmunopatogénesis de la enfermedad, la activación del IFN I y la producción de autoanticuerpos por las células plasmáticas⁵⁵. La activación excesiva de los linfocitos B se debe en parte al aumento de los factores de crecimiento, incluido el BlyS y muchos de los subgrupos de linfocitos B en desarrollo dependen por

completo, para su supervivencia y maduración, de la ligadura de los receptores de BAFF a BLYS; por el contrario, los linfocitos B maduros, activados, que se diferencian en plasmoblastos o células B de memoria, carecen de receptores BAFF^{45,53,56}. Dos miembros de la superfamilia de ligando del TNF, 13B (BAFF) y el 13 (ligando inductor de proliferación o APRIL) son moduladores importantes de la autoinmunidad y sus alteraciones afectan al sistema inmune innato en su regulación de la activación de los linfocitos B. BAFF y el interferon I (IFN I) funcionan en conjunto en la patogénesis del LES de forma dependiente e independiente del sistema TOLRs, por lo que definir las alteraciones de estos sistemas permitiría estratificar a los pacientes con LES que pueden beneficiarse en mayor medida de los tratamientos disponibles^{56,57}.

Belimumab

Belimumab (BLM) es un anticuerpo monoclonal recombinante completamente humanizado, IgG λ , que se une específicamente al BLYS soluble, con lo que bloquea su unión y efecto sobre los receptores de superficie de las células B^{56,58}. BLYS, una molécula compuesta por 285 aminoácidos, miembro de la superfamilia de ligandos del TNF, es un factor clave de supervivencia de los linfocitos B, que se liga a tres tipos de receptores de membrana de estas células (TACI, BCMA y BAFF-R/BR-3)^{59,60}. BLYS inhibe la apoptosis celular y estimula la maduración y diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas (CP), así como la formación de centros germinales, estimulando la producción de inmunoglobulinas (Igs) y autoanticuerpos^{53,59,60,61}. Existe un modelo murino transgénico que sobreexpresa BLYS y que desarrolla una enfermedad similar al LES. Por el contrario, en otros modelos murinos, la disrupción del gen *BLYS*, y la administración de receptores solubles de BLYS, atenúan el desarrollo de la enfermedad^{53,60}. Por otra parte, los pacientes con LES presentan sobreexpresión de los niveles séricos de RNA mensajero de BLYS y del propio BLYS, lo que se correlaciona con los cambios en la actividad de la enfermedad y los títulos de anti-DNA^{59,62}, así como con el desarrollo de daño crónico acumulado⁶³. También, las células B de nueva generación muestran dependencia del BLYS para su supervivencia, pero existe menor susceptibilidad a la inhibición selectiva del BLYS por parte de los linfocitos B de memoria y de las CPs^{45,53,56,64}. Los pacientes que reciben tratamiento con BLM reducen los niveles de IgG y normalizan la hipergammaglobulinemia, aumentan el C3 y C4 y presentan una tendencia a la negativización de los autoanticuerpos de isotipo IgG, anti-DNA, anti-Sm, anti-cardiolipina y anti-P ribosomal^{60,65}. Estos pacientes también muestran descensos significativos del número de linfocitos B naif y activados, así como de CP, manteniendo normales los linfocitos B de memoria y las subpoblaciones de linfocitos T^{65,66}. La persistencia de los linfocitos B de memoria puede suponer una limitación para el tratamiento con BLM, ya que podría ser responsable de la reactivación del proceso, pero, como se menciona más tarde, también puede ser una ventaja, al conservar la respuesta inmune frente a agentes infecciosos⁶⁵.

BLM ha sido el primer fármaco aprobado específicamente para el LES en más de 50 años, así como el primer biológico que se autoriza en esta enfermedad. La indicación actual es para el tratamiento de los pacientes se mantienen con LES activo y autoanticuerpos positivos a pesar de estar recibiendo un tratamiento estándar con glucocorticoides y/o inmunosupresores.

BLM también se ha utilizado en pacientes con Síndrome de Sjögren primario con buenos resultados. Los autores de un ensayo clínico controlado, que incluía un pequeño número de

pacientes con mejoría en los índices ESSDAI (valorado por los médicos) y ESSPRI (valorado por los pacientes), plantean la necesidad de llevar a cabo más estudios en poblaciones de pacientes seleccionadas en los que, por sus características, serían de esperar los mayores beneficios⁶⁷. Otro ensayo clínico en fase II ha mostrado eficacia del BLM en pacientes con artritis reumatoide refractarios a otros tratamientos⁶⁸.

Ensayos clínicos fundamentales de eficacia y seguridad del BLM en el LES

En el inicio de la investigación clínica del BLM en el LES, se desarrolló un ensayo clínico en fase 1 (LBSL01), de escalamiento de dosis, sin grupo control, que incluyó 70 pacientes. No se observaron efectos adversos importantes (EA) y, como indicación de la actividad biológica del fármaco, hubo una reducción de linfocitos B y de los títulos de anti-DNA en sangre⁶⁶.

El primer ensayo clínico controlado (ECC) en fase II, aleatorizado y enmascarado, que evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con BLM en el LES, incluyó 449 pacientes seguidos durante 52 semanas. Hubo una elevada tasa de brotes precoces, lo que pudo dificultar la detección del beneficio del tratamiento con BLM. Además, se permitió el empleo simultáneo de otras medicaciones, lo que pudo suponer un control excesivo de la actividad de la enfermedad. No se demostraron diferencias entre los grupos de tratamiento y el de placebo con respecto a las variables resultado principales: el porcentaje de cambio de la puntuación SELENA-SLEDAI a las 24 semanas y el tiempo hasta un nuevo brote, medido con el SFI¹¹, en la semana 52. Al inicio del estudio, solo un 71,5% de los pacientes eran serológicamente activos, con ANA $\geq 1/80$ y/o anti-DNA ≥ 30 UI/ml. Cuando se analizaron los datos para este subgrupo, los resultados sí que mostraron diferencias en el porcentaje de cambio de SELENA-SLEDAI y la valoración global del médico (PGA) en la semana 52⁶⁰.

En consecuencia, los dos ECCs posteriores incluyeron solo pacientes serológicamente activos. Además, con la intención de minimizar en todo lo posible los problemas inherentes a la medición de la actividad en el LES⁶⁹, la medida resultado principal de evaluación se definió como una medida combinada o índice individual de respuesta a una intervención en el LES, que pudiera utilizarse en futuros ECCs y que, además, detectara cambios clínicamente importantes en los pacientes, denominado SRI (systemic lupus erythematosus responder index). Para su elaboración, los investigadores plantearon un análisis exploratorio de los resultados obtenidos en este primer ensayo en fase II. El SRI^b utiliza la puntuación SELENA-SLEDAI (mejoría de ≥ 4 puntos), para cuantificar la mejoría global del paciente, las valoraciones de los dominios BILAG (ausencia de ≥ 1 puntuaciones A o ≥ 2 puntuaciones B), para asegurar la ausencia de un empeoramiento apreciable en algún órgano o sistema, y la valoración global del médico (ausencia de empeoramiento >0.3 en la puntuación PGA con respecto al registro

^b En el LES no existe una prueba ideal para medir la actividad de la enfermedad. Tampoco disponemos de una prueba de diagnóstico subrogada aceptada por la comunidad internacional. Existen varios índices de actividad, tales como SLEDAI, SELENA-SLEDAI, BILAG, SLAM o ECLAM, que son los más utilizados y que se han validado "de constructo". Estas validaciones se establecen de diferentes maneras, por ejemplo, en base al acuerdo entre las puntuaciones obtenidas y la opinión de los expertos, la presencia de aceptables variabilidades interobservador entre evaluadores entrenados, la existencia de altas correlaciones entre las puntuaciones de los diferentes índices de cada paciente individual, o la demostración de una correlación entre el aumento de las puntuaciones de los índices y las decisiones de aumentar el tratamiento por parte del clínico que atiende al paciente. La FDA recomienda analizar los resultados de los ensayos clínicos planteándose un objetivo general: verificar que la mejoría en la actividad suponga un beneficio clínico para el paciente, que los índices sean de aplicación general y que no se acompañen de empeoramiento en otras manifestaciones de la enfermedad¹³.

basal), para asegurar que la mejoría de la actividad no se acompaña de un deterioro general del paciente que no pudiera haberse detectado con los índices anteriores¹³. De esta manera, el programa clínico del efecto del BLM en el LES ha tenido hasta ahora una gran importancia en el diseño de los ensayos clínicos y es el resultado principal evaluado por la mayoría de ellos⁷⁰.

Como se ha indicado, tras este primer estudio, se han desarrollado dos grandes ECCs aleatorizados y enmascarados, multicéntricos, controlados con placebo, desarrollados en 4 continentes (América, Europa, Asia y Australia), que incluyeron un total de 1.694 pacientes de 223 centros de 31 países. El estudio BLISS-52 (Belimumab in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus; NCT00424476) incluyó 865 pacientes con actividad de la enfermedad moderada-grave (≥ 6 puntos en SELENA-SLEDAI), con ANA y/o anti-DNA positivos, a pesar de un tratamiento estándar de prednisona o inmunomoduladores. Se establecieron 3 brazos de tratamiento: placebo, belimumab 1mg/kg peso y belimumab 10 mg/kg peso, que se infundieron por vía intravenosa, cada 4 semanas, durante un total de 52 semanas. Los pacientes mantenían el tratamiento estándar que venían recibiendo con anterioridad. La variable resultado primaria de eficacia, porcentaje de pacientes que presentaban respuesta, medida con SRI, a las 52 semanas, se obtuvo en más pacientes tratados con BLM que en los que recibieron placebo (44% frente a 51% [$p=0.0129$] para 1 mg/kg peso y 58% [$p=0.0006$] para 10 mg/kg peso). También se alcanzaron mejorías en otras variables resultado secundarias a las 52 semanas: hubo más pacientes que redujeron al menos 4 puntos en el SELENA-SLEDAI (46%, 53% [$p=0.0189$], 58% [$p=0.0024$]), más pacientes que no tuvieron un nuevo BILAG A, ni dos o más BILAG B (73%, 78% [$p=0.1064$] y 81% [$p=0.0181$]) y más pacientes que no presentaron un empeoramiento de la puntuación PGA (69%, 79% [$p=0.0078$] y 80% [$p=0.0048$]) en los grupos de tratamiento. El perfil de seguridad fue muy favorable, con cifras de efectos adversos (EAs) similares en los tres grupos⁷¹.

El segundo ECC (BLISS-76; NCT00410384), tuvo un diseño muy similar e incluyó 819 pacientes tratados durante 76 semanas. En este caso, a las 52 semanas, solo el grupo tratado con 10 mg/kg de BLM presentó una mayor frecuencia de respuesta que el grupo placebo (43% frente a 34%; $p=0.02$). Los resultados no fueron tan concluyentes con respecto a otros resultados secundarios⁷². Este escaso efecto beneficioso del BLM puede haber sido debido a la heterogeneidad de la muestra de pacientes incluidos en los estudios o, alternativamente, a la existencia de solo una ligera mejoría sobre el beneficio obtenido con la terapia inmunosupresora habitual que actualmente se utiliza en el LES⁷⁰. La decisión final fue aprobar la dosis de 10 mg/kg peso se debió a que esta fue la dosis que consiguió alcanzar diferencias entre los grupos de intervención y el de placebo en ambos estudios. También en este caso los resultados de seguridad fueron muy favorables, de manera que no hubo diferencias en la frecuencia de EAs graves entre los grupos de intervención^{71,72}.

Seguridad y efectos adversos del belimumab

El perfil de seguridad de los resultados combinados de ambos estudios se ha revisado posteriormente⁷³. Las reacciones infusionales graves se presentaron en un 0.9% de los pacientes tratados con BLM frente a un 0.4% de los que recibieron placebo. Los eventos adversos, eventos adversos graves y serios, eventos adversos que obligaran a la suspensión del fármaco, las infecciones graves y serias, las neoplasias y otros eventos de interés, se presentaron con una frecuencia similar entre los pacientes tratados con BLM y los del grupo de

placebo^{71,72,73}. De forma similar, en un seguimiento de seguridad a 4 años de los pacientes del ensayo inicial en fase II y que continuaron en un estudio de extensión con BLM, la tasa de efectos adversos graves se mantuvo baja y estable⁷⁴, lo que se ha confirmado recientemente en el seguimiento a 7 años⁷⁵. Tampoco se han descrito interacciones desfavorables debidas al empleo simultáneo del BLM con otros fármacos, de forma que los GC, los antipalúdicos y otros inmunosupresores que se utilizan con frecuencia en el tratamiento del LES, no modificaron el perfil farmacocinético del BLM cuando se administraron conjuntamente⁷⁶. Es de interés destacar el hecho de que, en un subestudio de BLISS-76, se ha podido observar que los pacientes que habían sido vacunados frente a neumococo y/o toxoide tetánico, dentro de los 5 años anteriores a su inclusión en el estudio, o frente a la gripe, dentro del año siguiente de su participación en el estudio, mantuvieron los niveles de anticuerpos durante las 52 semanas posteriores a la primera administración de BLM, así como que 7 pacientes que, tras el inicio del tratamiento con belimumab, fueron vacunados frente a ambos gérmenes, desarrollaron niveles protectores en los títulos de anticuerpos; en el pequeño grupo vacunado de gripe durante el tratamiento, los niveles de anticuerpos fueron ligeramente inferiores a la normalidad^{65,77}.

Por el momento (mayo 2013), el registro de gestaciones en pacientes tratadas con BLM incluye solo 6 casos, y se dispone de resultados en 2 de ellos. Una paciente, expuesta al BLM 6 semanas antes de la concepción, dio a luz un niño vivo a las 35-5/7 semanas por cesárea, tras contracciones uterinas sin dilatación cervical. La segunda mujer, expuesta al BLM una semana después de la concepción, dio a luz un niño a las 32-5/7 semanas de gestación tras abrupción placentaria. No hubo defectos en los neonatos⁷⁸.

Recientemente, se ha descrito un caso de un paciente con LES que desarrolló una leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) tras 10 meses de tratamiento con BLM. El paciente presentó múltiples lesiones hiperintensas cerebrales en la resonancia magnética y en líquido cefalorraquídeo pudo detectarse el virus JC por PCR⁷⁹.

Aunque la administración intravenosa actual del BLM obliga a los pacientes a acudir al hospital de día y al consumo de los recursos correspondientes, se han comunicado buenos resultados, obtenidos en ensayos en fase I, en los que se comparó la administración intravenosa mensual de BLM con la subcutánea quincenal, procedimiento este último que puede hacer el propio paciente en su domicilio, sin recurrir al personal sanitario, en relación con la biodisponibilidad, seguridad y niveles de biomarcadores^{80,81}.

Evaluación *post hoc* de resultados secundarios y análisis de subgrupos de los estudios BLISS-52 y BLISS-76

Con posterioridad a la publicación de los estudios fundamentales, se han realizado varios análisis *post hoc* combinando los resultados de ambos estudios BLISS. Estos han mostrado una mayor reducción de la actividad de la enfermedad y menor riesgo de brotes graves de actividad en los pacientes tratados con BLM 10 mg/kg ($p \leq 0.01$) que tenían anticuerpos anti-DNA positivos y bajos niveles de C3/C4 séricos al inicio de los estudios. La normalización de los niveles de C3 o anti-DNA a las 8 semanas, con independencia del tratamiento, predice un menor riesgo de brote grave a las 52 semanas⁶⁵. En el análisis realizado en el estudio BLISS-76,

se demostró que la mejoría clínica con BLM se producía en paralelo con la normalización de los perfiles de linfocitos B en sangre⁶⁵.

En otro de los análisis publicado se observó que, pasadas 52 semanas de tratamiento, las manifestaciones musculo esqueléticas y muco cutáneas, que basalmente habían sido las más frecuentes, así como las inmunológicas, mejoraron en mayor medida en los pacientes que fueron tratados con BLM frente a los que recibieron placebo. También se observó mejoría en otras manifestaciones de menor prevalencia al inicio del estudio, tales como la afectación vasculítica y neuropsiquiátrica. Por otra parte, menos pacientes incluidos en el grupo de BLM presentaron empeoramiento de las manifestaciones hematológicas, inmunológicas y renales⁸².

En el análisis de los 267 pacientes con afectación renal, incluidos en los estudios BLISS (se estableció en su diseño la exclusión de pacientes con afectación renal y neuro psiquiátrica graves), se pudo observar que, a las 52 semanas, diferentes parámetros renales (tasas de brote renal, remisión renal, mejoría de la afectación renal evaluada mediante SELENA-SLEDAI y BILAG, reducción de la proteinuria, presencia de proteinuria grado 3/4 y presencia de actividad serológica) mejoraron en mayor medida en aquellos pacientes tratados con belimumab, especialmente los que estaban recibiendo micofenolato de mofetilo como tratamiento estándar o presentaban actividad serológica basal, frente a los que recibieron placebo^{82,83}.

En otra de las recientes publicaciones, se resumen los resultados obtenidos en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de ambos estudios BLISS combinados, evaluada mediante los cuestionarios SF-36, FACIT y EQ-5D. En resumen, la mejoría clínica de los pacientes va en paralelo con la mejoría en la CVRS. En este estudio las puntuaciones basales de las medidas resumen del componente físico (PCS) estaban 1,5 veces por debajo de la puntuación normal de la población de USA, estandarizada por edad y sexo. La mejoría del PCS observada a las 24 semanas fue similar en todos los pacientes, pero, a las 52 semanas, en ambos estudios, BLISS-52 y BLISS-76, fue superior en los grupos tratados con BLM ($p < 0.05$). También, en el estudio BLISS-76, a las 52 y 76 semanas, la medida resumen del componente mental del SF-36 mejoró en mayor cuantía en los pacientes tratados con BLM. En el análisis combinado, hubo una mayor mejoría en el PCS, la dimensión de la astenia del SF-36, y la puntuación de astenia de la escala FACIT, a la semana 52, en los pacientes tratados con ambas dosis de BLM⁸⁴.

Otro estudio, que analizó los resultados combinados de ambos ensayos BLISS, evaluó los factores predictores de respuesta al tratamiento. En el análisis, que incluyó aproximaciones uni y multivariantes, pudo demostrarse que la tasa de respuesta, medida con SRI en la semana 52, en el subgrupo de pacientes con bajos niveles de complemento/anticuerpos anti-DNA positivos, al inicio del estudio, fue de 31.7%, 41.5% ($p=0.002$) y 51.5% ($p<0.001$) para aquellos tratados con placebo y BLM, 1 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente. Los valores correspondientes en el subgrupo de pacientes con puntuación SELENA-SLEDAI ≥ 10 fueron, 44.3%, 58.0% ($p<0.001$) y 63.2% ($p<0.001$). El análisis de otros resultados secundarios en el subgrupo con complemento bajo/anticuerpos anti-DNA positivos se demostró el BLM obtuvo más beneficio, comparado con placebo, en la presencia de brotes graves, uso de GC y CVRS. Los autores sugieren que estos pueden ser los parámetros que guíen al clínico en la toma de decisiones sobre qué pacientes deben ser tratados con BLM⁸⁵.

El diseño de los estudios BLISS permitía ajustar las dosis de GC según los requerimientos del paciente. En ambos estudios pudo observarse un efecto ahorrador de glucocorticoides en los pacientes en tratamiento con belimumab, de forma que en este grupo hubo más casos en los

que pudo reducirse la dosis equivalente de prednisona a menos de 7,5 mg/día y menos casos en los se requiriera aumentarla por encima de esa dosis, cuando se comparó con el grupo placebo. Estas diferencias fueron significativas en el estudio BLISS-52 pero no el BLISS-76^{71,72}.

Revisiones sistemáticas y meta-análisis de los ensayos clínicos publicados

Además de las diferentes publicaciones, ya mencionadas, en las que se han analizado los datos combinados de los ensayos clínicos fundamentales por parte de los promotores de los estudios^{65,73,82,83,84,85}, se han publicado dos revisiones sistemáticas que evaluaron la eficacia y seguridad del BLM en el tratamiento del LES^{86,87}. En la primera revisión sistemática, con meta-análisis, se ha confirmado la eficacia del BLM y la no diferencia en la frecuencia de efectos adversos entre los grupos de tratamiento y los que recibieron placebo. Los resultados de eficacia incluyeron, la puntuación SELENA-SLEDAI, el SRI, la normalización del C3 y los títulos de los anticuerpos anti-DNA, y la no aparición de brotes determinados como un BILAG A o 2B. La información sobre seguridad incluyó, eventos adversos serios o graves, muerte, neoplasias, infecciones y reacciones infusionales. También se evaluaron las suspensiones de tratamiento debidas a la ausencia de eficacia o los efectos adversos⁸⁶. En la segunda revisión sistemática, con meta-análisis, utilizando un modelo de efectos aleatorios, se recogió información de ocho bases de datos y listas de referencia para localizar ECC aleatorizados que evaluaran los resultados del tratamiento con BLM, comparados con los de aquellos que recibían un placebo, en pacientes con LES que estaban siendo tratados con su inmunosupresor habitual. Los tres ECC aleatorizados que se seleccionaron (fase II⁶⁰, BLISS-52⁷¹ y BLISS-76⁷²) tenían buena calidad metodológica, e incluyeron un total de 2.133 pacientes. La etnia y la localización geográfica de los pacientes fue muy variada, lo que se correspondía con el diseño internacional ya comentado. No se detectó heterogeneidad en el análisis estadístico. El estudio BLISS-52 proporcionó resultados más favorables a BLM en términos de eficacia. El meta-análisis de los resultados combinados de ambos estudios, a las 52 semanas de tratamiento, mostró efectos beneficiosos en la variable resultado principal, SRI, para el BLM comparado con el placebo (OR: 1.63, IC95%: 1.27 a 2.09). En la 76ª semana, el SRI también fue favorable al BLM, pero no mostró significación estadística (OR: 1.31, IC95%: 0.919 a 1.855).

Estudios de extensión de los pacientes incluidos en los ECC fundamentales y otros estudios observacionales

Aunque se han comunicado varios cortes de seguimiento⁷⁴, recientemente se han publicado los resultados del estudio abierto de extensión del ensayo inicial en fase II⁶⁰, que valora la eficacia y seguridad de belimumab (10 mg/kg/4 semanas), junto con tratamiento estándar, en pacientes con LES activo, a los 7 años de seguimiento (periodos doble ciego y abierto: total de 1.746 años-paciente). Se incluyeron un total de 177 pacientes que habían respondido en el periodo doble ciego, de los que 135 presentaron autoanticuerpos al inicio del EC. Las tasas de respuesta, medidas con el SRI a las 52 semanas, en los pacientes con autoanticuerpos positivos, fueron de 29% y 46% para el grupo placebo y el tratado con BLM, respectivamente ($p < 0.05$). En el estudio de extensión de los pacientes con autoanticuerpos positivos, las tasas de respuesta fueron de 57% y 65% a los 2 y 5 años, respectivamente. Durante el primer año de seguimiento, correspondiente a la fase del ensayo clínico controlado, se presentaron brotes

graves en 19% y 17% de los pacientes tratados con placebo y BLM, respectivamente, observándose posteriormente una tasa de descenso anual número de brotes del 2%-9% entre el 2º y 7º años siguientes; el porcentaje de todos los brotes y brotes graves disminuyó desde el 70% al 40% y desde el 7% al 2%, respectivamente. También se observó un descenso progresivo de los autoanticuerpos anti-DNAn, del 40% al 60%, en pacientes que los tenían positivos al inicio del estudio, durante los 2 a 7 años de seguimiento, así como un descenso de los biomarcadores. Por otra parte, el empleo de GC fue disminuyendo con el paso del tiempo, con una reducción de la mediana de la dosis ≥ 50 -55% durante el 5º al 7º año. Las tasas de EA graves y totales anuales, incluidas las infecciones, se mantuvieron estables o disminuyeron durante los 7 años de seguimiento⁷⁵.

Por otra parte, se han desarrollado dos estudios observacionales (OBSErve), uno en USA⁸⁸ y el otro en Alemania⁸⁹, para evaluar la eficacia del BLM en pacientes con LES activo, casi siempre con 4 o más sistemas involucrados, que estaban recibiendo tratamiento estándar. A pesar de las limitaciones de ambos estudios, en general, se pudo observar, durante los 12 meses de su duración, una mejoría progresiva y mantenida de los pacientes tratados con BLM y tratamiento estándar que habían recibido ≥ 8 infusiones del fármaco. En la valoración del médico, mejoró la sintomatología en el 75% de los pacientes tratados durante 6 meses, con mejoría sintomática de al menos el 50% en casi la mitad de ellos. Así mismo, se observó una tendencia a la reducción de las dosis de prednisona e inmunosupresores. Además, BLM fue bien tolerado, con interrupción del tratamiento de forma temprana en un número mínimo de pacientes (4.5%).

Además del referido paciente que presentó un episodio de LMP⁷⁹, también se han descrito dos pacientes con LES que inicialmente fueron tratadas con tozilizumab, consiguiendo una mejoría transitoria de la artritis y pleuritis, pero que presentaron un brote posterior con aumento de autoanticuerpos y descenso del complemento. El tratamiento posterior con BLM consiguió una rápida mejoría que se mantuvo posteriormente⁹⁰.

Recientemente se ha publicado la experiencia de tratamiento con BLM en la infancia, con buenos resultados, especialmente de ahorro de GC y sin efectos adversos⁹¹.

Valoración de tecnología sanitaria

El documento de evaluación del BLM en el tratamiento de pacientes con LES de la NICE⁹², destaca que existen evidencias favorables sobre la efectividad clínica del fármaco, aunque los resultados del estudio BLISS-52 son más consistentes que los del BLISS-76, donde se incluyeron pacientes de un entorno geográfico europeo y norteamericano. El informe concluye que el belimumab no es costo-efectivo al compararlo con el tratamiento estándar, aunque considera interesante una futura valoración de los resultados de esta intervención a largo plazo, así como el hecho de que tiene un efecto ahorrador de GC. Además, la NICE se plantea dudas sobre el modelo teórico de valoración elaborado con la información disponible, en la medida en que podría haber habido una sobre o infraestimación del incremento del cociente costo-efectividad (ICER: incremental cost-effectiveness ratio), expresado en términos de años de vida (LY: Life Years) y años de vida ajustados por calidad (QALY: Quality Adjusted Life Years) ganados. En especial, la tasa de discontinuación del fármaco podría haber sido infraestimada, lo que puede deducirse de los resultados del estudio observacional de extensión⁷⁵ y de la

opinión de los clínicos expertos, con lo que el ICER habría sido sobreestimado. Otros aspectos destacables del informe son las consideraciones sobre las características de la población y la enfermedad estudiadas hasta el momento, así como la carencia de otro tratamiento alternativo para este grupo de pacientes con LES⁹². En un reciente trabajo, no publicado todavía como texto completo, se ha llegado a resultados contrapuestos, a pesar de haber utilizado una metodología de evaluación de tecnologías sanitarias similar a la del estudio de la NICE. Los autores indican que BLM puede prevenir los brotes de actividad y es costo-efectivo en pacientes con LES con alta actividad a pesar del empleo de tratamiento estándar.

Conclusiones

Ante la clara mejoría de la supervivencia en los pacientes con LES, actualmente se considera de suma importancia la valoración de variables resultado, evaluadas por el médico y el paciente, que tengan en cuenta la actividad de la enfermedad, la lesión irreversible, la calidad de vida, la discapacidad, las posibilidades laborales y el costo económico, entre otros aspectos^{93,94}.

La aprobación del BLM, por parte de la FDA^{95,96} y la EMA⁹⁷ en marzo y julio del 2011, respectivamente, para el tratamiento de los pacientes con LES, se ha planteado en términos relativamente amplios, aunque con ciertas restricciones. En consecuencia, los clínicos pueden tener dificultades para decidir sobre su utilización en el paciente concreto. Puede verse como inconveniente la relativa incomodidad que supone su administración intravenosa, aunque se está pendiente de la disposición de una preparación para su administración subcutánea^{80,81}. Por otra parte, su coste es alto^{76,87,98}, de momento, pero este problema lo comparte con la mayoría de los fármacos biológicos^{85,99}. No se han llevado a cabo análisis económicos comparando BLM con otras opciones. En la medida en que belimumab es un fármaco de reciente disponibilidad, no se han establecido recomendaciones o guías por parte de las sociedades científicas de ámbito internacional (ACR, EULAR), para su utilización. La práctica habitual se basa en la información obtenida de los dos ECCA y en los términos en que se ha procedido a su aprobación en USA⁹⁵ y en Europa⁹⁷. En buena lógica, las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes a tratar deberían ser similares a las de aquellos que fueron incluidos en los ECCA fundamentales, BLISS-52⁷¹ y BLISS-76⁷², en los estudios de análisis post hoc de estos ECCA^{65,73,82,83,84,85}, y en los estudios observacionales de extensión a largo plazo⁷⁵: pacientes con LES activo y anticuerpos antinucleares o anti-DNA, con disminución de los niveles séricos de C3 y C4, que no hayan respondido a un tratamiento estándar estable con prednisona, antipalúdicos y/o inmunosupresores habituales (excluida la ciclofosfamida).

Por otra parte, los resultados a perseguir también deben ser aquellos que fueron objeto de esas investigaciones: tasas de respuesta global y respuesta de los distintos órganos y aparatos, tasas de brote, consideración de los factores pronósticos de respuesta establecidos en los análisis *post hoc* de subgrupos, ahorro de GC, mejoría de la CVRS en sus componentes físico y mental y efectos adversos^{13,71}. En cualquier caso, se han publicado recomendaciones, aunque no bien resumidas⁹⁸ y en España han aparecido hasta ahora dos publicaciones con indicaciones sobre su empleo^{100,101}.

La eficacia y seguridad del BLM está constatada, con bases en evidencias científicas de peso, y ha sido aprobada por la FDA y la EMA como indicación para los pacientes con LES activo, a

pesar de un tratamiento estándar con glucocorticoides y/o inmunosupresores, y con alteraciones inmunológicas características (ANA o anti-DNAn o hipocomplementemia)⁸⁵, en una amplia gama de situaciones, que incluyen afectación de los distintos órganos y aparatos que pueden verse afectados en esta enfermedad⁸². Los pacientes con afectación pulmonar, neuropsiquiátrica y renal estaban poco representados en los ECCA fundamentales, pero también pueden ser susceptibles de mejoría, en especial aquellos con nefritis lúpica, en los que BLM ha obtenido mejores resultados que el placebo⁸³. Inicialmente podría recomendarse una prueba terapéutica durante 6-12 meses y valorar la continuación sobre la base de la respuesta obtenida: remisión, prevención de nuevos brotes y del daño crónico establecido, reducción de dosis de GC, mejora de la CVRS, presencia de efectos adversos. Con el paso del tiempo, los clínicos podremos ir acumulando experiencia de práctica diaria para establecer con mayor certeza en qué situaciones vamos a poder utilizar este agente biológico en el LES. Así mismo, permitirá desarrollar el necesario proceso de farmacovigilancia para detectar posibles efectos adversos a largo plazo que, por su escasa frecuencia, no hayan sido constatados en el periodo de investigación clínica anterior^{44,99,102}.

Como está indicado en pacientes que no mejoran su actividad a pesar del tratamiento habitual con GC y/o inmunomoduladores, inmunosupresores o AINES, no se plantea como fármaco para su utilización en primera instancia, pero no debemos olvidar que las intervenciones que se aplican en segundo lugar, son difíciles de evaluar, ya que existe el riesgo de incurrir en un sesgo de selección de pacientes con peor pronóstico al considerar la medida del efecto conseguido⁴⁴. Podemos preguntarnos si sería adecuado utilizarlo como fármaco de primera línea, para añadirse, en combinación con antipalúdicos y/o dosis bajas de GC, y si esta pauta sería preferible al empleo de los inmunosupresores habituales, tales como el micofenolato de mofetilo, la ciclofosfamida o la azatioprina⁴⁴. Quizá en pacientes que tengan más posibilidades de respuesta podría intentarse, es decir, aquellos con manifestaciones clínicas de actividad e importantes alteraciones inmunológicas⁹⁹. Por otra parte, también sería factible utilizar BLM en la nefritis lúpica o en las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES, aunque la información disponible no es tan consistente^{82,83,102}. También se ha comentado, aunque no se recomienda por ahora⁷⁶, la posibilidad de combinar el empleo de BLM con rituximab, en especial porque tienen un diferente mecanismo de acción. Inicialmente, rituximab depleccionaría de linfocitos B, y posteriormente, belimumab controlaría de liberación posterior de BLYS, que esta descrita en esta situaciones⁴⁴.

En el largo plazo, los estudios BLISS fundamentales no proporcionan información, pero ya disponemos de algunos datos sobre las cuestiones relativas al tiempo que puede mantenerse el tratamiento con BLM en los pacientes respondedores, así como los EA que pueden desarrollarse. Por lo que sabemos hasta ahora, la eficacia de BLM se mantiene en el estudio de seguimiento a 7 años y no ha habido efectos adversos importantes⁷⁵, pero el SRI, medida del resultado obtenido con el tratamiento de BLM, siendo robusta y reproducible, no se usa habitualmente en la práctica clínica, ni detectaría mejorías parciales de los pacientes y, sobre la base de los resultados obtenidos en los EECC fundamentales, plantea la necesidad de esperar de 6 a 12 meses para confirmar el beneficio obtenido¹⁰³. Tampoco se ha establecido cuál sería la mejor forma de suspender el tratamiento con BLM en aquellos pacientes que, habiendo respondido, se mantienen estables por periodos prolongados, ni las probabilidades que tendría estos pacientes de presentar nuevos brotes posteriormente⁴⁴.

Tabla 1. Consideraciones sobre el tratamiento con Belimumab en pacientes con LES.

- A pesar de la mejoría de la supervivencia en los pacientes con LES, no disponemos actualmente de un tratamiento óptimo para controlar la actividad de la enfermedad en todos ellos, en especial si consideramos otras variables resultado, evaluadas por el médico o el paciente, tales como la actividad, la lesión irreversible, la calidad de vida, la discapacidad, las posibilidades laborales y el costo económico, entre otros aspectos.
- La aprobación del BLM, por parte de la FDA y la EMA en 2011, para el tratamiento de los pacientes con LES, se ha planteado en términos relativamente amplios, aunque con ciertas restricciones. En consecuencia, los clínicos pueden tener dificultades para decidir sobre su utilización en el paciente concreto.
- No se han establecido guías de grupos internacionales (ACR, EULAR) sobre la utilización de BLM en el LES. La práctica habitual se basa en la información obtenida de los dos estudios BLISS realizados, los análisis de subgrupos “post hoc” y en los términos en que la FDA ha procedido a su aprobación en USA.
- Las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes a tratar, similares a las de aquellos que fueron incluidos en los ECCA fundamentales, BLISS-52 y BLISS-76, y en los estudios observacionales de extensión a largo plazo, deberían ser:
 - LES activo (SELENA-SLEDAI?), en una amplia gama de situaciones, que incluyen afectación de los distintos órganos y aparatos que pueden verse afectados en esta enfermedad. Consideración de los factores pronósticos de respuesta observados en el análisis de subgrupos de los ensayos clínicos fundamentales*.
 - Presencia de anticuerpos antinucleares o anti-DNA positivos, con disminución de los niveles séricos de C3 y C4.
 - Falta de respuesta a un tratamiento estándar estable con, prednisona, antipalúdicos y/o inmunosupresores habituales (excluida la ciclofosfamida y otros agentes biológicos)
- Los resultados a tener en consideración, deben ser:
 - Tasas de respuesta de la actividad de la enfermedad, medidas según los criterios del SRI o la valoración del clínico experto que atiende al paciente (mejoría aceptable de la situación general de la enfermedad, $\geq 20\%$, con respecto al inicio del tratamiento).
 - Respuesta específica en los distintos órganos y aparatos.
 - Tasas de brote, moderado o grave, medidas con el SFI.
 - Ahorro de GC.
 - CVRS en sus componentes físico y mental.
 - Daño crónico residual, medido con el índice SLICC/DI.
 - Efectos adversos graves y serios.
- Inicialmente, podría recomendarse una prueba terapéutica durante 6-12 meses y valorar su continuación, en los años siguientes, en base a la respuesta obtenida.
- Con el paso del tiempo, podremos acumular experiencia de práctica diaria para establecer, con mayor certeza, en qué situaciones puede usarse BLM en el LES.

- Desarrollo del necesario proceso de farmacovigilancia para detectar posibles efectos adversos poco frecuentes o que se presenten a largo plazo.
- Valoración sobre las opciones de tratamiento con BLM en las manifestaciones renales y neuropsiquiátricas.
- Pensar en un horizonte de futuro sobre la posibilidad de utilizar BLM como fármaco de primera línea, o en combinación con Rituximab, sobre todo en pacientes con alta actividad inmunológica.
- Evaluar cuál podría ser la mejor forma de suspender el tratamiento con BLM en aquellos pacientes que se mantengan estables por periodos prolongados.

*Los pacientes con afectación muco-cutánea y articular serían los candidatos principales, pero también habría que considerar aquellos pacientes con manifestaciones hematológicas, serosas, así como pulmonares, vasculíticas, renales y neuropsiquiátricas, que están menos representados en los estudios fundamentales.

Tabla 1. Consideraciones sobre el tratamiento con Belimumab en pacientes con LES. Grado de acuerdo con las recomendaciones.	Valoración del panel de “expertos”. Grado de acuerdo con el ítem*.				
1. A pesar de la mejoría de la supervivencia en los pacientes con LES, no disponemos actualmente de un tratamiento óptimo para controlar la actividad de la enfermedad en todos ellos, en especial si consideramos otras variables resultado, evaluadas por el médico o el paciente, tales como la actividad, la lesión irreversible, la calidad de vida, la discapacidad, las posibilidades laborales y el costo económico, entre otros aspectos.	0	1	2	3	4
2. La aprobación del BLM, por parte de la FDA y la EMA en 2011, para el tratamiento de los pacientes con LES, se ha planteado en términos relativamente amplios, aunque con ciertas restricciones. En consecuencia, los clínicos pueden tener dificultades para decidir sobre su utilización en el paciente concreto.	0	1	2	3	4
3. No se han establecido guías de grupos internacionales (ACR, EULAR) sobre la utilización de BLM en el LES. La práctica habitual se basa en la información obtenida de los dos estudios BLISS realizados, los análisis de subgrupos “post hoc” y en los términos en que la FDA ha procedido a su aprobación en USA.	0	1	2	3	4
4. Las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes a tratar, deberían ser similares a las de aquellos que fueron incluidos en los ECCA fundamentales, BLISS-52 y BLISS-76, y en los estudios observacionales de extensión a largo plazo.	0	1	2	3	4
5. LES activo**, en una amplia gama de situaciones, que incluyen afectación de los distintos órganos y aparatos que pueden verse afectados en esta enfermedad. Tener en consideración los factores pronósticos de respuesta observados en el análisis de subgrupos de los ensayos clínicos fundamentales.	0	1	2	3	4
6. Los pacientes con afectación muco-cutánea y articular serían los candidatos principales.	0	1	2	3	4
7. También habría que considerar para el tratamiento aquellos pacientes con manifestaciones hematológicas, serosas, pulmonares, vasculíticas, renales y neuropsiquiátricas, aunque están menos representados en los estudios fundamentales.	0	1	2	3	4
8. Es obligada la positividad de los anticuerpos antinucleares o anti-DNA positivos, o disminución de los niveles séricos de C3 y C4.	0	1	2	3	4
9. Debe haber una falta de respuesta a un tratamiento estándar estable con, prednisona, antipalúdicos y/o inmunosupresores habituales (excluida la ciclofosfamida y otros agentes biológicos).	0	1	2	3	4
10. Los resultados a tener en consideración, deben ser: tasas de respuesta de la actividad de la enfermedad, medidas según los criterios del SRI o la valoración del clínico experto que atiende al paciente (mejoría aceptable de la situación general de la enfermedad, $\geq 20\%$, con respecto al inicio del tratamiento).	0	1	2	3	4
11. Otros resultados a considerar serían: la respuesta específica en los distintos órganos y aparatos, tasas de brote, moderado o grave (medidas con el SFI), ahorro de GC, CVRS en sus componentes físico y mental. Daño crónico residual, medido con el índice SLICC/DI, así como los efectos adversos graves y serios.	0	1	2	3	4
12. Inicialmente, podría recomendarse una prueba terapéutica durante 6-12 meses y valorar su continuación, en base a la respuesta obtenida.	0	1	2	3	4
13. Con el tiempo, podremos acumular experiencia de práctica clínica diaria para establecer, con mayor certeza, en qué situaciones puede usarse BLM en el LES.	0	1	2	3	4
14. Es importante desarrollar el proceso de farmacovigilancia para detectar posibles efectos adversos poco frecuentes o que se presenten a largo plazo.	0	1	2	3	4
15. Debe valorarse el empleo de BLM como fármaco de primera línea/en combinación con Rituximab u otros agentes biológicos/moléculas de pequeño tamaño, sobre todo en pacientes con alta actividad inmunológica.	0	1	2	3	4
16. Evaluar cuál podría ser la mejor forma de suspender el tratamiento con BLM en aquellos pacientes que se mantengan estables por periodos prolongados.	0	1	2	3	4

*La puntuación 0, significa ningún acuerdo y la puntuación 4 significa, totalmente de acuerdo. **¿incluir la puntuación SELINA-SLEDAI

ACR: American College of Rheumatology; BLM: Belimumab; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; EMA: European Medicines Agency; EULAR: European League Against Rheumatism; FDA: Food and Drugs Administration; LES: Lupus Eritematoso Sistémico; SFI: Systemic Lupus Erythematosus response index; SELINA-SLEDAI: Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SLICC/DI: Systemic Lupus Erythematosus International Collaborative Clinics-American College of Rheumatology Damage Index.

Tabla 1. Consideraciones sobre el tratamiento con Belimumab en pacientes con LES. Grado de interés de las recomendaciones.		Valoración del panel de “expertos”. Grado de interés del ítem*.				
1.	A pesar de la mejoría de la supervivencia en los pacientes con LES, no disponemos actualmente de un tratamiento óptimo para controlar la actividad de la enfermedad en todos ellos, en especial si consideramos otras variables resultado, evaluadas por el médico o el paciente, tales como la actividad, la lesión irreversible, la calidad de vida, la discapacidad, las posibilidades laborales y el costo económico, entre otros aspectos.	0	1	2	3	4
2.	La aprobación del BLM, por parte de la FDA y la EMA en 2011, para el tratamiento de los pacientes con LES, se ha planteado en términos relativamente amplios, aunque con ciertas restricciones. En consecuencia, los clínicos pueden tener dificultades para decidir sobre su utilización en el paciente concreto.	0	1	2	3	4
3.	No se han establecido guías de grupos internacionales (ACR, EULAR) sobre la utilización de BLM en el LES. La práctica habitual se basa en la información obtenida de los dos estudios BLISS realizados, los análisis de subgrupos “post hoc” y en los términos en que la FDA ha procedido a su aprobación en USA.	0	1	2	3	4
4.	Las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes a tratar, deberían ser similares a las de aquellos que fueron incluidos en los ECCA fundamentales, BLISS-52 y BLISS-76, y en los estudios observacionales de extensión a largo plazo.	0	1	2	3	4
5.	LES activo**, en una amplia gama de situaciones, que incluyen afectación de los distintos órganos y aparatos que pueden verse afectados en esta enfermedad. Tener en consideración los factores pronósticos de respuesta observados en el análisis de subgrupos de los ensayos clínicos fundamentales.	0	1	2	3	4
6.	Los pacientes con afectación muco-cutánea y articular serían los candidados principales.	0	1	2	3	4
7.	También habría que considerar para el tratamiento aquellos pacientes con manifestaciones hematológicas, serosas, pulmonares, vasculíticas, renales y neuropsiquiátricas, aunque están menos representados en los estudios fundamentales.	0	1	2	3	4
8.	Es obligada la positividad de los anticuerpos antinucleares o anti-DNA positivos, o disminución de los niveles séricos de C3 y C4.	0	1	2	3	4
9.	Debe haber una falta de respuesta a un tratamiento estándar estable con, prednisona, antipalúdicos y/o inmunosupresores habituales (excluida la ciclofosfamida y otros agentes biológicos).	0	1	2	3	4
10.	Los resultados a tener en consideración, deben ser: tasas de respuesta de la actividad de la enfermedad, medidas según los criterios del SRI o la valoración del clínico experto que atiende al paciente (mejoría aceptable de la situación general de la enfermedad, $\geq 20\%$, con respecto al inicio del tratamiento).	0	1	2	3	4
11.	Otros resultados a considerar serían: la respuesta específica en los distintos órganos y aparatos, tasas de brote, moderado o grave (medidas con el SFI), ahorro de GC, CVRS en sus componentes físico y mental. Daño crónico residual, medido con el índice SLICC/DI, así como los efectos adversos graves y serios.	0	1	2	3	4
12.	Inicialmente, podría recomendarse una prueba terapéutica durante 6-12 meses y valorar su continuación, en base a la respuesta obtenida.	0	1	2	3	4
13.	Con el tiempo, podremos acumular experiencia de práctica clínica diaria para establecer, con mayor certeza, en qué situaciones puede usarse BLM en el LES.	0	1	2	3	4
14.	Es importante desarrollar el proceso de farmacovigilancia para detectar posibles efectos adversos poco frecuentes o que se presenten a largo plazo.	0	1	2	3	4
15.	Debe valorarse el empleo de BLM como fármaco de primera línea/en combinación con Rituximab u otros agentes biológicos/moléculas de pequeño tamaño, sobre todo en pacientes con alta actividad inmunológica.	0	1	2	3	4
16.	Evaluar cuál podría ser la mejor forma de suspender el tratamiento con BLM en aquellos pacientes que se mantengan estables por periodos prolongados.	0	1	2	3	4
<p>*La puntuación 0, significa ningún interés del ítem y la puntuación 4 significa, que es importante su inclusión en las recomendaciones. **¿incluir la puntuación SELENA-SLEDAI ACR: American College of Rheumatology; BLM: Belimumab; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; EMA: European Medicines Agency; EULAR:European League Against Rheumatism; FDA: Food and Drugs Administration; LES: Lupus Eritematoso Sistémico; SFI: Systemic Lupus Erythematosus response index; SELENA-SLEDAI: Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SLICC/DI: Systemic Lupus Erythematosus International Collaborative Clinics-American College of Rheumatology Damage Index.</p>						

Bibliografía

- ¹ D’Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007;369:587–96.
- ² Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008;358:929–939.
- ³ Barr SG, Zonana-nacach A, Magder LS, et al. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:2682–8.
- ⁴ Nikpour M, Urowitz MB, Ibañez D, et al. Frequency and determinants of flare and persistently active disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;61:1152–8.
- ⁵ Zen M, Bassi N, Nalotto L, et al. Disease activity patterns in a monocentric cohort of SLE patients: a seven-year follow-up study. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:856–63.
- ⁶ Doria A, Amoura Z, Cervera R, et al. Annual direct medical cost of active systemic lupus erythematosus in five European countries. *Ann Rheum Dis* 2014;73:154–60.
- ⁷ Bertoli AM, Vilá LM, Reveille JD, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA) LIII: disease expression and outcome in acute onset lupus. *Ann Rheum Dis* 2008;67:500–4.
- ⁸ Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005;353:2550–8.
- ⁹ Hay EM, Bacon PA, Gordon C, et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1993; 86:44758.
- ¹⁰ Isenberg DA, Gordon C. From BILAG to BLIPS—disease activity assessment in lupus past, present and future. *Lupus* 2000;9:651–4.
- ¹¹ Petri M, Buyon J, Kim M. Classification and definition of major flares in SLE clinical trials. *Lupus* 1999;8:685–91.
- ¹² Gordon C, Sutcliffe N, Skan J, et al. Definition and treatment of lupus flares measured by the BILAG index. *Rheumatology* 2003;42:1372–9.
- ¹³ Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum* 2009;61:1143–51.
- ¹⁴ Isenberg DA, Allen E, Farewell V, et al. An assessment of disease flare in patients with systemic lupus erythematosus: a comparison of BILAG 2004 and the flare version of SELENA. *Ann Rheum Dis* 2011;70:54–9.
- ¹⁵ Stoll T, Sutcliffe N, Mach J, et al. Analysis of the relationship between disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus—a 5-yr prospective study. *Rheumatology* 2004;43: 1039–44.
- ¹⁶ Becker-Merok A, Nossent HC. Damage accumulation in systemic lupus erythematosus and its relation to disease activity and mortality. *J Rheumatol* 2006;33:1570–7.
- ¹⁷ Cardoso CR, Signorelli FV, Papi JA, et al. Initial and accrued damage as predictors of mortality in Brazilian patients with systemic lupus erythematosus: a cohort study. *Lupus* 2008;17:1042–8.
- ¹⁸ C. Gordon, N. Sutcliffe¹, J. Skan, et al. Definition and treatment of lupus flares measured by the BILAG index. *Rheumatology* 2003;42:1372–9.
- ¹⁹ Petri MA, van Vollenhoven RF, Buyon J, et al. Baseline predictors of systemic lupus erythematosus flares: data from the combined placebo groups in the phase III belimumab trials. *Arthritis Rheum* 2013;65:2143–53.
- ²⁰ Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:847–58.
- ²¹ Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:257–68.
- ²² Cervera R, Doria A, Amoura Z, et al. Patterns of systemic lupus erythematosus expression in Europe. *Autoimmun Rev* 2014;13:621–9.
- ²³ Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:2550–7.
- ²⁴ Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 2006;119:1497–9.
- ²⁵ Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore).* 2003;82:299–308.
- ²⁶ Fernandez M, Alarcón GS, Calvo-Alen J, et al. A multiethnic, multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) as a model for the study of ethnic disparities in SLE. *Arthritis Rheum* 2007;57:576–84.

-
- ²⁷ Sanchez ML, McGwin G Jr, Duran S, et al. Factors associated with self-reported health-related quality of life (HRQOL) in patients from a US multiethnic SLE cohort. *Lupus* 2007;16:195-6.
- ²⁸ Adler M, Chambers S, Edwards C, et al. An assessment of renal failure in an SLE cohort with special reference to ethnicity, over a 25-year period. *Rheumatology* 2006;45:1144-7.
- ²⁹ Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30:1955-9.
- ³⁰ Fessler BJ, Alarcón GS, McGwin G Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum* 2005;52:1473-80.
- ³¹ Mosca M, Tani C, Carli L, Bombardieri S. Glucocorticoids in systemic lupus erythematosus- *Clin Exp Rheumatol* 2011;29 (Suppl. 68):S126-S129.
- ³² Strand V, Gladman D, Isenberg D, et al. Endpoints: consensus recommendations from OMERACT IV. Outcome measures in rheumatology. *Lupus* 2000;9:322-7.
- ³³ McElhone K, Abbott J, Teh LS. A review of health related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15:633-43.
- ³⁴ Thumboo J, Strand V. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: an update. *Ann Acad Med Singapore*. 2007;36(2):115-22.
- ³⁵ Jolly M, Pickard AS, Block JA, et al. Disease-specific patient reported outcome tools for systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42:56-65.
- ³⁶ Katz P, Morris A, Trupin L, et al. Disability in valued life activities among individuals with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008;59:465-73.
- ³⁷ Scofield L, Reinlib L, Alarcón GS, et al. Employment and disability issues in systemic lupus erythematosus: a review. *Arthritis Rheum* 2008;59:1475-9.
- ³⁸ Yelin E, Tonner C, Trupin L, et al. Longitudinal study of the impact of incident organ manifestations and increased disease activity on work loss among persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2012;64:169-75.
- ³⁹ Drenkard C, Bao G, Dennis G, et al. The burden of systemic lupus erythematosus on employment and work productivity: Data from a large cohort in the Southeastern United States. *Arthritis Care Res* 2013 [Epub ahead of print].
- ⁴⁰ Robinson D Jr, Aguilar D, Schoenwetter M, et al. Impact of systemic lupus erythematosus on health, family, and work: the patient perspective. *Arthritis Care Res* 2010;62:266-73.
- ⁴¹ Meacock R, Dale N, Harrison MJ. The humanistic and economic burden of systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Pharmacoeconomics* 2013;31:49-61.
- ⁴² Slawsky KA, Fernandes AW, Fufeld L, et al. A structured literature review of the direct costs of adult systemic lupus erythematosus in the US. *Arthritis Care Res* 2011;63:1224-32.
- ⁴³ Khamashta M, Bruce I, Gordon C, et al. The cost of care of systemic lupus erythematosus (SLE) in the UK: annual direct costs for adult SLE patients with active autoantibody-positive disease. *Lupus* 2014;23:273-83.
- ⁴⁴ Hahn BV. Belimumab for systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2013;368:1528-35.
- ⁴⁵ Anolik JH. B cell biology: implications for treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013;22:342-9.
- ⁴⁶ Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum* 2007;56:1251-1262.
- ⁴⁷ Zandman-Goddard G, Solomon M, Rosman Z, et al. Environment and lupus-related diseases. *Lupus* 2012;21:241-250.
- ⁴⁸ Costenbader KH, Karlson EW. Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology? *Lupus* 2006;15:737-745.
- ⁴⁹ Sherer Y, Gorstein A, Fritzler MJ, et al. Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 different antibodies found in SLE patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34:501-37.
- ⁵⁰ Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:1526-33.
- ⁵¹ Jacobi AM, Odendahl N, Reiter K, et al. Correlation between circulating CD27high plasma cells and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1332-42.
- ⁵² Dörner T, Jacobi AM, Lee J, et al. Abnormalities of B cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol Methods* 2011;363:187-97.
- ⁵³ Cancro MP, D'Cruz DP, Khamashta MA. The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus

erythematosus. *J Clin Invest* 2009;119:1066-73.

⁵⁴ Ganguly D , Haak S, Sisirak V, et al. The role of dendritic cells in autoimmunity. *Nat Rev Immunol* 2013;13:566-77.

⁵⁵ Ichikawa HT , Conley T, Muchamuel T, et al. Beneficial effect of novel proteasome inhibitors in murine lupus via dual inhibition of type I interferon and autoantibody-secreting cells. *Arthritis Rheum* 2012;64:493-503.

⁵⁶ Davidson A. The rationale for BAFF inhibition in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:295-302.

⁵⁷ Vincent FB , Morand EF , Schneider P, et al. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 2014 Epub ahead of print.

⁵⁸ Baker KP, Edwards BM, Main SH et al. Generation and characterization of LymphoStat-B, a human monoclonal antibody that antagonizes the bioactivities of B Lymphocyte stimulator. *Arthritis Rheum* 2003;48:3253-65.

⁵⁹ Moore PA, Belvedere O, Orr A, et al. BLYS: member of the tumor necrosis factor family and B Lymphocyte stimulator. *Science* 1999;285:260-3.

⁶⁰ Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, 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;61:1168-78.

⁶¹ Lee S, Ballou M. Monoclonal antibodies and fusion proteins and their complications: targeting B cells in autoimmune diseases. *J Allerg Clin Immunol* 2010;125:814-20.

⁶² Petri M, Stohl W, Chatham W, et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008;58:2453-9.

⁶³ McCarthy EM, Lee RZ, Ni Gabhann J, et al. Elevated B lymphocyte stimulator levels are associated with increased damage in an Irish systemic lupus erythematosus cohort. *Rheumatology* 2013;52:1279-84.

⁶⁴ Jacobi AM , Huang W, Wang T, et al. Effect of long-term belimumab treatment on B cells in systemic lupus erythematosus: extension of a phase II, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2010;62:201-10.

⁶⁵ Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2328-37.

⁶⁶ Furie R, Stohl W, Ginzler EM, et al. Biologic activity and safety of belimumab, a neutralizing anti-B-lymphocyte stimulator (BLYS) monoclonal antibody: a phase I trial in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R109.

⁶⁷ Mariette X, Seror R, Quartuccio L, et al. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjogren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis* 2013 [Epub ahead of print].

⁶⁸ Stohl W , Merrill JT, McKay JD, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with rheumatoid arthritis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging Study. *J Rheumatol* 2013;40:579-89.

⁶⁹ Wofsy D , Hillson JL, Diamond B. Abatacept for lupus nephritis: alternative definitions of complete response support conflicting conclusions. *Arthritis Rheum* 2012;64:3660-5.

⁷⁰ Runkel L, Stacey J. Lupus clinical development: will belimumab's approval catalyse a new paradigm for SLE drug development? *Expert Opin Biol Ther* 2014;14:491-501.

⁷¹ Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721-31.

⁷² Furie R, Petri M, Zamani O, 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;63:3918-30.

⁷³ Wallace DJ, Navarra S, Petri MA, et al. Safety profile of belimumab: pooled data from placebo-controlled phase 2 and 3 studies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013;22:144-54.

⁷⁴ Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, et al. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:3364-73.

⁷⁵ Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, et al. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2014;41:300-9.

-
- ⁷⁶ Lamore 3rd R, Parmar S, Patel K, et al. Belimumab (benlysta): a breakthrough therapy for systemic lupus erythematosus. *P & T* 2012;37:212–26.
- ⁷⁷ Chatham WW, Wallace DJ, Stohl W, et al. Effect of belimumab on vaccine antigen antibodies to influenza, pneumococcal, and tetanus vaccines in patients with systemic lupus erythematosus in the BLISS-76 trial. *J Rheumatol* 2012;39:1632-40.
- ⁷⁸ Landy H , Powell M, Hill D, et al. Belimumab pregnancy registry: prospective cohort study of pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2014;123 Suppl 1:62S.
- ⁷⁹ Fredericks C , Kvam K, Bear J, et al. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a lupus patient treated with belimumab. *Lupus* 2014 [Epub ahead of print].
- ⁸⁰ Cai W, Chen C, Zhong ZJ, et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and safety of belimumab administered subcutaneously in healthy subjects. Washington, DC: Poster session presented at: ACR, 2012.
- ⁸¹ Shida Y, Takahashi N, Sakamoto T, et al. The pharmacokinetics and safety profiles of belimumab after single subcutaneous and intravenous doses in healthy Japanese volunteers. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:97-101.
- ⁸² Manzi S, Sanchez-Guerrero J, Merrill JT, et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1833–8.
- ⁸³ Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus* 2013;22:63–72.
- ⁸⁴ Strand V, Levy RA, Cervera R, et al. Improvements in health-related quality of life with belimumab, a B-lymphocyte stimulator-specific inhibitor, in patients with autoantibody-positive systemic lupus erythematosus from the randomised controlled BLISS trials. *Ann Rheum Dis* 2013 [Epub ahead of print].
- ⁸⁵ van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1343–9.
- ⁸⁶ Borba HH, Wiens A, de Souza TT, et al. Efficacy and safety of biologic therapies for systemic lupus erythematosus treatment: systematic review and meta-analysis. *BioDrugs* [Epub ahead of print].
- ⁸⁷ Kandala NB , Connock M, Grove A, et al. Belimumab: a technological advance for systemic lupus erythematosus patients? Report of a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3.pii: e002852.
- ⁸⁸ Collins CE, Dall'Era M, Oglesby A, et al. OBSErve Study. Abstract presented at ACR/ARHP Annual Scientific Meeting; Washington, DC November 9-14, 2012.
- ⁸⁹ Schwarting A. Evaluation Of use of Belimumab in clinical practice SETtings (OBSErve). Poster VK.06: Therapieergebnisse bei Patienten mit Systemischem Lupus Erythematoses (SLE), die mit Belimumab behandelt wurden: Ergebnisse einer Beobachtungsstudie in Deutschland (OBSErve). 41. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Heidelberg 18.-21. September 2013.
- ⁹⁰ Jüptner M , Zeuner R, Schreiber S, et al. Successful application of belimumab in two patients with systemic lupus erythematosus experiencing a flare during tocilizumab treatment. *Lupus* 2014;23:428-30.
- ⁹¹ Hui-Yuen JS, Bermudez-Santiago LM, Isgro J, et al. A23: favorable response to belimumab in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2014;66 Suppl 11:S37.
- ⁹² <http://guidance.nice.org.uk/TAG/273/Consultation/DraftGuidance>
- ⁹³ Jolly M. Pitfalls and opportunities in measuring patient outcomes in lupus. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:229–36.
- ⁹⁴ Strand V, Chu AD. Measuring outcomes in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2011;11:455-68.
- ⁹⁵ http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/125370Orig1s000SumR.pdf (acceso febrero 2014).
- ⁹⁶ http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125370s016lbl.pdf (acceso, febrero 2014).
- ⁹⁷ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002015/human_med_001466.jsp&mid=WCOb01ac058001d124 (acceso, febrero 2014).
- ⁹⁸ Boyce EG, Fusco BE. Belimumab: review of use in systemic lupus erythematosus. *Clin Ther* 2012;34:1006-22.
- ⁹⁹ van Vollenhoven RF, Parodis I, Levitsky A. Biologics in SLE: towards new approaches. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27:341-9.

¹⁰⁰ Ramos-Casals M, Ruiz-Irastorza G, Jiménez-Alonso J, et al. Recommendations on the use of belimumab in systemic lupus erythematosus. GEAS-SEMI Clinical Practice Guide. *Rev Clin Esp* 2013;213:42-58.

¹⁰¹ Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, et al. SER consensus statement on the use of biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin* 2013;9:281-96.

¹⁰² Parodis I, Axelsson M, Gunnarsson I. Belimumab for systemic lupus erythematosus: a practice-based view. *Lupus* 2013;22:372–80.

¹⁰³ Bengtsson AA. Belimumab in systemic lupus erythematosus-What can be learned from longterm observational studies? *The Journal of Rheumatology* 2014; 41:2.