

PROTOCOLO BELIMUMAB (BENLYSTA 120 mg y 400 mg)

ANTICUERPO MONOCLONAL: Ac monoclonal humano que se une específicamente a la forma soluble de la proteína estimuladora de linfocitos B humanos, un factor de supervivencia de la célula B (BLyS). Este bloqueo inhibe la supervivencia de las células B.

INDICACIONES:

➤ **TRATAMIENTO AÑADIDO A LA TERAPIA PREVIA (CTC+HCQ+IS) (Se desaconseja uso combinado con Ciclofosfamida, leflunomida, clozapina, natalizumab).**

Resumen de las indicaciones para el uso de belimumab en los pacientes con LES en la práctica clínica (GEAS-SEMI)

a) Generales

- Paciente con LES clínicamente activo y con positividad mantenida a ANAs, especialmente si además presenta anticuerpos anti-DNA_n positivos y/o hipocomplementemia
- Ausencia de respuesta tras al menos 3 meses de tratamiento que incluya un antipalúdico, prednisona y al menos un inmunodepresor a dosis adecuada
- Necesidad de prednisona a dosis de mantenimiento igual o superior a 7,5 mg/día para mantener la remisión, a pesar de antipalúdicos y al menos un inmunodepresor
- Contraindicación para la utilización de los inmunodepresores indicados clínicamente por toxicidad o superación de la dosis acumulada recomendada

b) Específicas (valorar la refractariedad según la Guía Clínica GEAS-SEMI)

- Afección mucocutánea refractaria
- Artritis refractaria
- Serositis refractaria
- Trombopenia < 30.000 refractaria o recidivante
- Vasculitis cutánea refractaria
- Nefritis clase iii, iv o v no grave con recidiva en fase de mantenimiento
- Afección multisistémica refractaria

Perfil general del paciente con LES candidato a tratamiento con belimumab

Perfil Definición: Edad > 18 años

Perfil inmunológico ANA \geq 1:80 y/o anti-DNA_n \geq 30 IU/ml:

- En 2 ocasiones previas
- Al menos un marcador positivo al tratamiento
- Especialmente si además existe hipocomplementemia

Nivel de actividad Puntuación mínima SELENA-SLEDAI de 6 (especialmente en el subgrupo con puntuación de al menos 10)

Tratamiento

- No respuesta al tratamiento estándar: Necesidad diaria de corticoides \geq 7,5 + Antipalúdico + Inmunodepresor
- O bien, intolerancia a tratamiento estándar

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Contraindicación absoluta: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Se recomienda precaución (ante la falta actual de resultados):

- Afección del **sistema nervioso central activo grave**, incluyendo convulsiones, accidente cerebrovascular, psicosis, «cerebritis» (concepto que aconsejamos eliminar a pesar de que se incluye en el prospecto), síndrome orgánico cerebral o vasculitis del SNC.
- **Nefritis lúpica activa grave**: definida por la existencia de una proteinuria superior a 6 g/24 h (o equivalente), creatinina superior a 2,5 mg/dl, diálisis actual o en los 90 días previos.
- **Infecciones víricas crónicas**: virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC).
- **Hipogammaglobulinemia** (IgG < 400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA < 10 mg/dl).
- Tratamiento concomitante con **otros tratamientos depletivos de células B** (rituximab, ciclofosfamida).
- Antecedentes de **trasplante** de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.
- **Vacunación con organismos vivos** un mes antes del inicio del tratamiento.
- Situaciones asociadas a un **elevado riesgo de infección** (úlceras cutáneas o mucosas extensas, tuberculosis latente no tratada, portadores de catéteres o sondas permanentes) y en los pacientes con hipogammaglobulinemia leve o neutropenia < 1.500/mm³

Estudios de laboratorio y valoración previa al tratamiento:

- Se recomienda la **realización** de un hemograma (neutrófilos), bioquímica, VSG y PCR, y disponer de serologías víricas en los últimos 6 meses (VHB, VHC, VIH). Respecto al perfil inmunológico, se recomienda la determinación preterapéutica de los niveles de anti-DNA, complemento e inmunoglobulinas séricas (en las últimas 4 semanas), y disponer de una determinación de ANA, factor reumatoide (FR), anti-ENA (Ro, La, Sm, RNP) y anticuerpos antifosfolípidicos en los últimos 6 meses.
- Descartar **TBC** (Rx Torax, Matoux con efecto booster si negativo, historia clínica). Tratar las formas latentes en caso de: contacto reciente con paciente con TBC documentada, TBC previa parcialmente tratada, PPD positivo o retest, lesiones residuales RX. Pauta: Isonizida 5 mg/Kg/día – max 300 mg/día – con suplemento de vitamina B6 durante 9 meses.
- **Vacunación** antineumocócica y antigripal previa al inicio de Belimumab.

ADMINISTRACION:

Administración de premedicación

Antes de cada perfusión (30-60 min) puede valorarse en determinados casos la administración como premedicación de 1 g de paracetamol intravenoso y/o de 25-50 mg de difenhidramina.

Pauta de administración

- La dosis recomendada es 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y continuar cada 4 semanas.
- Belimumab se administra por perfusión intravenosa (debe ser reconstituido y diluido en suero fisiológico antes de la administración) continua durante una 1 h; no debe administrarse como un bolo intravenoso.
- No se debe administrar belimumab en perfusión simultáneamente en la misma vía intravenosa con otros agentes

Modificaciones de dosis:

- Edad: No se ha establecido la seguridad en menores de 18 años y mayores de 65 años. En caso de uso en edad avanzada, no se recomienda ajuste de dosis.
- Peso: No se recomienda ajuste de dosis en los sujetos de bajo peso u obesos.
- Insuficiencia renal: No se recomienda ajuste de dosis (precaución en insuficiencia renal grave < 30 ml/min).
- Insuficiencia hepática: No se recomienda ajuste de dosis.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas relacionadas con la perfusión:

- *Reacción leve*: hiperemia, palpitaciones, temblores, cefalea o náuseas.
- *Reacción moderada*: hipotensión o hipertensión (modificación inferior a 20 mmHg en presión arterial basal), malestar torácico, elevación de temperatura, urticaria.
- *Reacción grave*: hipotensión o hipertensión (modificación superior a 20 mmHg en presión arterial basal), dolor torácico, disnea, broncoespasmo, estridor, shock.

Debido a que no existen protocolos estandarizados, puede utilizarse una pauta parecida a la propuesta en otros tratamientos biológicos, que consiste en auscultación cardiopulmonar y monitorización de constantes, administración de metilprednisolona 100 mg iv, difenhidramina 25-50 mg iv y paracetamol 1 g iv, y modificar el ritmo de infusión según la gravedad:

- *Reacción leve*: disminuir la velocidad de infusión.
- *Reacción moderada*: parar la infusión y reiniciar a los 20 min reduciendo la velocidad de infusión.
- *Reacción grave*: parar la infusión y perfundir 500 ml de SSF, oxigenoterapia y vigilancia de vía aérea, adrenalina (1:1.000) 0,1-0,5 ml subcutáneo y repetir bolo de metilprednisolona.

Las reacciones de hipersensibilidad retardada son poco frecuentes. Suelen aparecer pasadas 24 h de la administración y hasta 14 días después. Síntomas: fiebre, eritema urticariforme, artralgias y mialgias, artritis. Para su tratamiento se aconseja la administración de antihistamínicos de segunda generación 3 veces al día y paracetamol 650 mg 3 veces al día vía oral (de 5 a 7 días). En casos graves, corticoides vía oral.

Area de Gestión Sanitaria Norte de Almería

Hospital "La Inmaculada" & Distrito A. P. "Levante Alto Almanzora"

Avda. Dra. Ana Parra, s/n

04600 Huércal-Overa (ALMERIA)

Teléfono: 950 02 90 00

VALORACION DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y DURACIÓN:

- La respuesta clínica e inmunológica (negativización de anti-DNAn, normalización de los niveles de complemento y de la hipergammaglobulinemia) suele observarse a partir de las 4-8 semanas de tratamiento.
- No existen datos en la práctica clínica sobre la interrupción del tratamiento con belimumab por falta de respuesta, aunque el prospecto aconseja valorarla si no existe mejoría en el control de la enfermedad tras 6 meses de tratamiento

Determinaciones analíticas

- Se recomienda realizar una analítica estándar (hemograma, bioquímica, reactantes y dosificación de inmunoglobulinas) en la primera dosis de mantenimiento. En las siguientes dosis, no se recomiendan más estudios complementarios que los precisos según su enfermedad.
- Desde el punto de vista inmunológico, se realizará la determinación de los niveles de antiDNAn, complemento y dosificación de IgG según la evolución del paciente, aunque se recomienda disponer de dichos datos cada 3 meses (en los casos más activos) o cada 6 meses.

Duración del tratamiento

- Una vez alcanzada la respuesta clínica e inmunológica (negativización de anti-DNAn, normalización de los niveles de complemento y de la hipergammaglobulinemia), debe plantearse la duración del tratamiento con belimumab para mantener la remisión clínica e inmunológica alcanzada
- No es posible realizar una recomendación sólida sobre la duración del tratamiento, que deberá evaluarse caso a caso. Se han descrito casos de mantenimiento de la remisión entre 2 años y 4 años.

Aparición de complicaciones durante el tratamiento con belimumab

- Aumento de los procesos infecciosos a expensas de las infecciones respiratorias, aunque no significativas. No se observaron diferencias en el desarrollo de infecciones herpéticas, oportunistas o sepsis.
- Mayor incidencia de náusea, vómitos y diarrea frente a placebo, ninguno grave.
- Aumento de la neoplasia (siempre inferior al 1,5% anual), no se dispone de datos que lo puedan relacionar con el fármaco y no con el aumento prospectivo esperable en el paciente con enfermedad autoinmune
- Se recomienda en las mujeres en edad fértil el uso de métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con belimumab y al menos durante 4 meses tras finalizar el último tratamiento.
- Lactancia materna, se debe valorar desaconsejar la lactancia o interrumpir el tratamiento con belimumab tras ponderar el beneficio de la lactancia para el niño frente al beneficio del tratamiento para la madre
- No deben administrarse vacunas de virus vivos durante 30 días antes, o al mismo tiempo que belimumab, ya que no se ha establecido la seguridad clínica. Parece que belimumab no afecta significativamente la capacidad para desarrollar una respuesta inmune protectora a la inmunización.
- Cirugía: Se debe de suspender 2 semanas antes, y reanudarlo entre 2-4 semanas posteriormente (una vez que la cicatrización sea satisfactoria).