

INFORME SOBRE INNOVACIÓN TERAPÉUTICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA

Informe de Saphnelo® (Anifrolumab) en lupus eritematoso sistémico

Fecha de publicación: 23 de septiembre de 2022

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad reumática autoinmune sistémica, crónica, que afecta preferentemente a las mujeres en edad fértil, aunque también afecta a varones y a población infantil. Se asocia a una morbi-mortalidad elevada ^{1,2} y a pesar de una notable mejoría en la supervivencia a 10 años en las últimas cinco décadas, la tasa de mortalidad por cualquier causa de los pacientes con LES es aproximadamente 2,6 veces mayor que la de la población general ³.

Según el estudio EPISER 2016, la prevalencia del LES en España es del 0,21% (IC al 95% de 0,11-0,40), lo que representa que aproximadamente 85.000 residentes en España mayores de 20 años padecen la enfermedad ⁴.

A pesar de las mejoras en las tasas de supervivencia, el tratamiento del LES dista de ser óptimo y con frecuencia no se consigue un control adecuado de la actividad de la enfermedad ⁵⁻⁸. Los pacientes con LES experimentan con frecuencia una progresión de daño en los diferentes órganos, consecuencia tanto de la actividad de la enfermedad, la toxicidad asociada al tratamiento inmunosupresor y, sobre todo, al uso crónico de glucocorticoides ⁷. Así mismo, estos pacientes perciben una reducción significativa de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), que no ha mejorado a pesar de los avances en el pronóstico general de la enfermedad ^{7,9}. Todos los aspectos de la CVRS se ven afectados negativamente por el LES, incluida la salud física y mental, la vitalidad, el dolor y el funcionamiento social y emocional⁸.

Ciertos datos sugieren que la disminución de la actividad de la enfermedad puede mejorar la CVRS en los pacientes con LES ^{8,10,11}.

En 2019, EULAR (*European League Against Rheumatism*) publicó la actualización de sus recomendaciones para el manejo del LES. Los objetivos que plantea estas recomendaciones son controlar la actividad de la enfermedad, prevenir los brotes, minimizar la acumulación del daño orgánico, evitar la toxicidad asociada a los fármacos, particularmente la derivada del uso crónico de glucocorticoides y mejorar la CVRS del paciente ¹².

El tratamiento estándar (TE) actual del LES incluye la hidroxicloroquina, los glucocorticoides y los inmunosupresores convencionales, como el metotrexato, la azatioprina, el micofenolato y la ciclofosfamida ¹². Con respecto a los agentes biológicos, el belimumab, un anticuerpo monoclonal anti factor activador de linfocitos B (BAFF) soluble que impide la diferenciación y supervivencia de los linfocitos B ¹³, está aprobado por la EMA (*European Medicine Agency*) y la FDA (*Federal Drug Administration*), tanto para el LES extrarenal como en la nefritis lúpica, pudiéndose usar en pacientes con respuesta inadecuada al TE ¹². Por otra parte, el rituximab, un anticuerpo citolítico dirigido contra el CD20, a pesar de los resultados negativos de varios ensayos controlados aleatorizados (ECA) ¹²⁻¹⁴, continúa considerándose como una alternativa terapéutica en el LES refractario grave.

El LES se caracteriza por una regulación anómala tanto del sistema inmunitario innato como del adaptativo, que conduce a la pérdida de tolerancia frente a lo propio y a la producción de citocinas pro-inflamatorias y anticuerpos contra diferentes antígenos propios, depositándose en los tejidos causando citopenias y lesiones en diferentes órganos ^{15,16}. Actualmente se reconoce la activación de la vía del interferón (IFN) tipo I como un elemento crítico en la patogenia del LES ¹⁶⁻¹⁸. Los inmunocomplejos interferogénicos formados en el LES, así como la señalización mediada por receptores tipo toll (TLR) inducida por la unión de ácidos nucleicos liberados durante la netosis de los neutrófilos, estimulan la producción de IFN tipo I por las células dendríticas plasmocitoides ¹³. Las citocinas dependientes del IFN y los genes inducidos por el IFN se correlacionan tanto con los marcadores serológicos de actividad de la

enfermedad, como anticuerpos anti-ADN de doble cadena (dc) e hipocomplementemia, como con los brotes clínicos del LES ^{13,16}. La señalización celular por los diversos IFN tipo I (IFN-a, IFN-b, IFN-e, IFN-j e IFN-x) está mediada por el receptor de los IFN tipo I (IFNAR) ^{13,17}. Así pues, existe un fuerte fundamento racional en el planteamiento de intentar revertir la disregulación inmune del LES modulando la actividad biológica de todos los IFN tipo I mediante el bloqueo de su receptor común, con el objetivo de controlar las manifestaciones clínicas de la enfermedad y mitigar el daño tisular ¹⁸.

SAPHNELO® (ANIFROLUMAB)

El anifrolumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 kappa que se une a la subunidad 1 del receptor del IFN tipo I (IFNAR1). Esta unión inhibe la señalización del IFN tipo I, bloqueando su actividad biológica. El anifrolumab también induce la internalización de IFNAR1, lo que reduce los niveles de IFNAR1 en la superficie celular disponibles para la fijación a su ligando. El bloqueo de la señalización del IFN tipo I mediada por su receptor inhibe la expresión de genes dependientes de IFN, así como de los procesos inflamatorios e inmunológicos en los que participa. La inhibición del IFN tipo I bloquea la diferenciación de las células plasmáticas y normaliza diferentes subgrupos de linfocitos T periféricos, normalizando la función de la inmunidad adaptativa e innata que se encuentra alterada en el LES ¹⁹⁻²¹.

La EMA ha autorizado el uso del anifrolumab bajo el nombre comercial de Saphnelo® como tratamiento de LES en combinación con el TE en pacientes adultos con actividad de moderada a grave de la enfermedad y autoanticuerpos positivos ²¹.

La dosis recomendada de Saphnelo® es de 300 mg cada 4 semanas, administrados en infusión intravenosa durante un periodo de 30 minutos. No es necesario ajustar la dosis en sujetos de edad avanzada, pero hay que tener en cuenta que la información sobre su uso en pacientes mayores de 65 años es muy escasa. No es necesario ajustar la dosis en sujetos con insuficiencia renal pero no se dispone de experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal. Tampoco es necesario ajustar la dosis en sujetos con insuficiencia

hepática. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Saphnelo® en población menor de 18 años ²¹.

Saphnelo® no se ha estudiado en combinación con otras terapias biológicas, incluidas las terapias dirigidas a los linfocitos B, por lo que no se recomienda el tratamiento con Saphnelo® combinado con otros agentes biológicos. Saphnelo® no se ha estudiado en pacientes con LES activo grave del sistema nervioso central o nefritis lúpica activa grave, ya que dichos pacientes fueron excluidos de los estudios pivotaes ^{23,24}.

FARMACOLOGÍA Y FARMACOCINÉTICA

En pacientes adultos con LES, la administración de anifrolumab a dosis iguales o superiores a 300 mg, mediante infusión intravenosa cada 4 semanas, conduce a una neutralización ($\geq 80\%$) de la firma de IFN tipo I de 21 genes ²¹. Esta supresión se evidencia desde la cuarta semana de tratamiento y se mantiene o aumenta durante el período de tratamiento de 52 semanas. Tras la retirada de anifrolumab al final del período de tratamiento de 52 semanas en los ECA en LES ²²⁻²⁴, la firma del IFN tipo I en muestras de sangre vuelve a los valores iniciales en un plazo de 8 a 12 semanas. En los pacientes con LES con anticuerpos anti-ADNdc positivos al inicio, el tratamiento con anifrolumab 300 mg produce reducciones numéricas de los anticuerpos anti-ADNdc a lo largo del tiempo hasta la semana 52. En pacientes con niveles bajos de complemento (C3 y C4), se observan aumentos de los niveles de complemento en pacientes que recibieron anifrolumab hasta la semana 52.

La farmacocinética de anifrolumab se ha estudiado en pacientes adultos con LES después de dosis intravenosas comprendidas entre 100 y 1.000 mg, una vez cada 4 semanas, así como en voluntarios sanos después de una sola dosis. El anifrolumab presenta una farmacocinética no lineal en el intervalo de dosis de 100 a 1.000 mg. La exposición farmacocinética disminuye más rápidamente con dosis inferiores a 300 mg cada 4 semanas, que es la dosis recomendada²¹.

Según el análisis de farmacocinética poblacional, los volúmenes de distribución central y periférica estimados para anifrolumab fueron de 2,93 l con un coeficiente de variabilidad (CV) interindividual del 26,9 %) y 3,3 l, respectivamente, para un paciente de 69,1 kg ²¹.

Anifrolumab es una proteína, por lo que no se han realizado estudios de biotransformación específicos. El anifrolumab es eliminado a través de la vía de eliminación mediada por IFNAR y el sistema reticuloendotelial, donde se espera que se degrade el anifrolumab en péptidos pequeños y aminoácidos individuales, por enzimas proteolíticas de amplia distribución por el organismo.

A consecuencia de la saturación de la eliminación mediada por IFNAR1 con dosis más altas, los aumentos de la exposición son más que proporcionales a la dosis. La depuración sistémica típica estimada fue de 0,193 l/día con una CV interindividual del 33,0 %. Tras un tratamiento durante un año, las concentraciones séricas de anifrolumab son indetectables en el 95% de los pacientes unas 16 semanas después de la última dosis de anifrolumab ²¹.

No hubo diferencias clínicamente significativas en depuración sistémica en función de la edad, la raza, el origen étnico, la región, el sexo, el estado de IFN o el peso corporal que precisaran un ajuste de la dosis. La edad (intervalo de 18 a 69 años) no influyó en la depuración de anifrolumab ²¹.

No se han realizado estudios clínicos específicos para investigar el efecto de la insuficiencia renal en anifrolumab. La depuración de anifrolumab fue similar en los pacientes con LES que presentaban una disminución leve (60-89 ml/min/1,73 m²) o moderada (30-59 ml/min/1,73 m²) del filtrado glomerular y en los pacientes con una función renal normal (≥ 90 ml/min/1,73 m²). Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con LES y una disminución grave del filtrado glomerular o enfermedad renal terminal (< 30 ml/min/1,73 m²); el anifrolumab no se elimina por vía renal. El aumento del cociente proteínas/creatinina en orina no afectó significativamente a la depuración de anifrolumab ²¹.

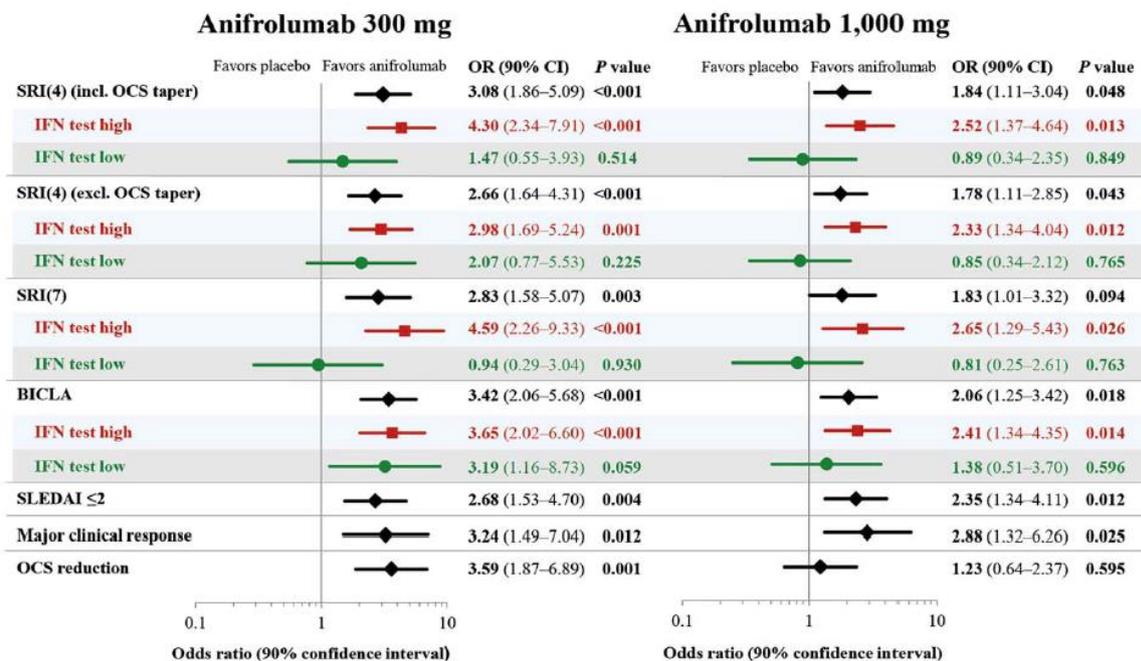
No se han realizado estudios clínicos específicos para investigar el efecto de la insuficiencia hepática en anifrolumab. Al tratarse de un anticuerpo monoclonal IgG1, se elimina principalmente mediante catabolismo y no se espera que sea metabolizado a través de las enzimas hepáticas, por lo que es improbable que estas alteraciones de la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de anifrolumab. Según los análisis de farmacocinética poblacional, los biomarcadores de la función hepática inicial (ALT y AST $\leq 2,0$ veces el límite

superior de la normalidad y bilirrubina total) no tuvieron efectos clínicamente relevantes en la depuración de anifrolumab ²¹.

EFICACIA

La Figura 1 muestra los odd ratios (OR), los intervalos de confianza del 90% (IC del 90%) y los valores P en un modelo de regresión logística ajustado en pacientes con LES a las 54 semanas de tratamiento con 300 y 1000 mg de anifrolumab o placebo en el ensayo en fase IIb MUSE ²² donde se alcanzaron los objetivos prefijados. El beneficio del tratamiento fue evidente en los pacientes con una firma genética de IFN alta (IFN test high), que representó ~75% de toda la cohorte. Esto propició el desarrollo, por parte de la compañía farmacéutica, de los ensayos pivotaes fase III, TULIP 1 y 2 ^{23,24}.

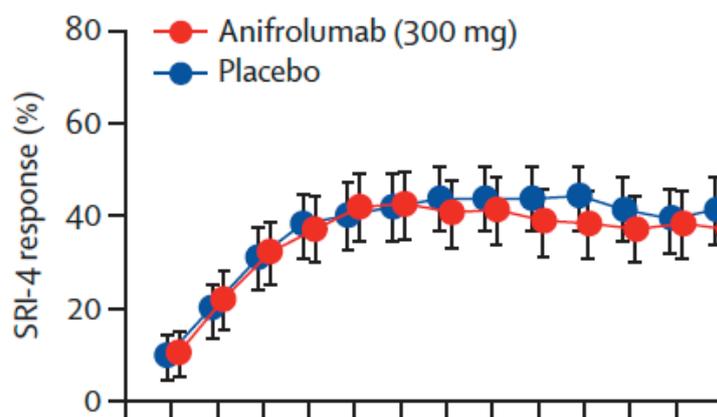
Figura 1. Criterios de valoración primario y secundarios del estudio fase II MUSE

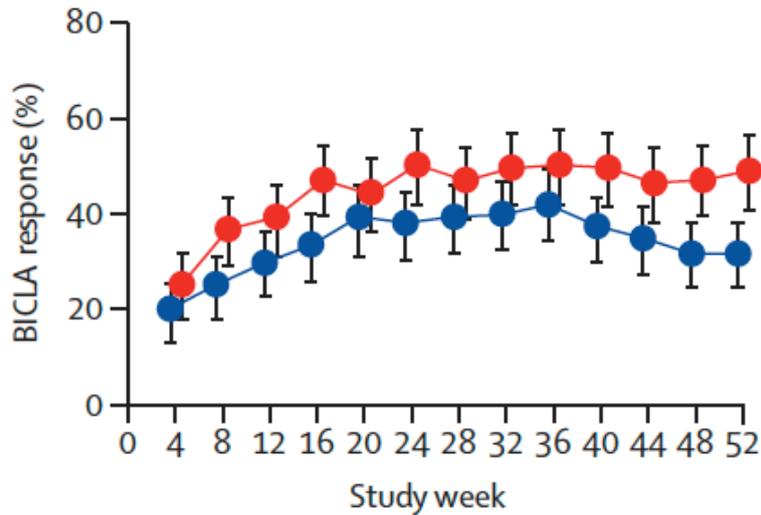


SRI (4) = Systemic Lupus Erythematosus Response Index; OCS = corticosteroides orales; BICLA = (*BILAG-Based Composite Lupus Assessment*).

En el ensayo TULIP-1²³ se utilizó como criterio de valoración primario el índice combinado de respuesta SRI (*Systemic Lupus Erythematosus Responder Index*), un índice compuesto por tres elementos: mejoría de 4 puntos o más en el SELENA-SLEDAI, ningún BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*) A nuevo o no más de un nuevo BILAG B y ausencia de deterioro en más de 0,3 puntos en la evaluación global por parte del médico. Se comparó anifrolumab, dos dosificaciones (300 mg y 150 mg), ambas añadidas al TE, con placebo más TE, durante 52 semanas. En este ensayo no se alcanzó el objetivo primario, al no alcanzarse diferencias estadísticamente significativas entre anifrolumab y placebo, atendiendo al índice de respuesta SRI, pero sí utilizando el índice de respuesta BICLA (*BILAG-based Composite Lupus Assessment*) (figura 2).

Figura 2. Respuestas según SRI-4 y BICLA en los grupos anifrolumab y placebo del ensayo TULIP-1

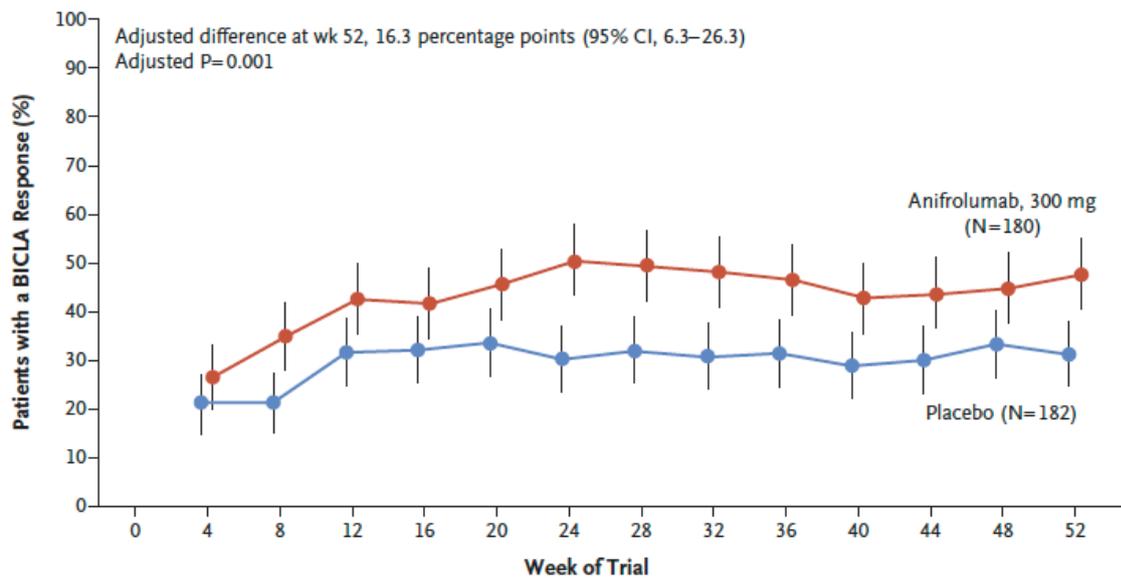




En el ensayo TULIP-2 ²⁴, que comparó una sola dosis de anifrolumab asociado a TE versus placebo más TE, se utilizó un criterio de valoración primario diferente, el BICLA, un índice de respuesta combinado constituido por la mejoría en todos los dominios BILAG A o B basales, ningún BILAG A nuevo o no más de un nuevo BILAG B, no empeoramiento del SLEDAI basal y ausencia de deterioro en más del 10% con respecto a la valoración basal en la evaluación global por parte del médico (*PGA*). Un 47,8% de pacientes del grupo anifrolumab alcanzó la respuesta BICLA en la semana 52 frente a un 31,5% en el grupo placebo ($p=0,001$). Este efecto de anifrolumab sobre la actividad de la enfermedad frente a estándar de tratamiento es observado desde la semana 4, y estadísticamente significativa desde la semana 8 manteniéndose durante todo el periodo de tratamiento (figura 3).

Figura 3. Respuesta BICLA en los grupos anifrolumab y placebo del ensayo TULIP-2

BICLA Responses over Time



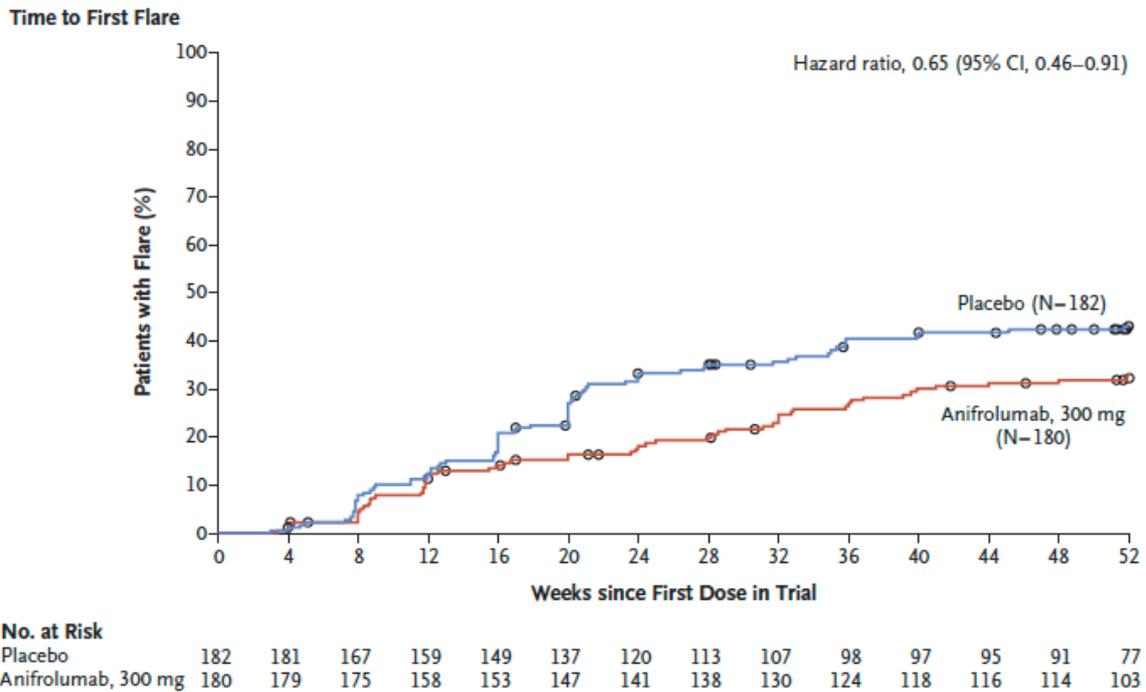
Además de haber alcanzado el criterio de valoración primario en el ensayo TULIP-2, algunos desenlaces secundarios de los estudios de eficacia IIb y III merecen comentarios.

El primero de ellos es el uso de glucocorticoides en los ensayos clínicos pivotaes. La necesidad de prednisona para controlar la actividad clínica en LES es una de las mayores necesidades no cubiertas en el manejo de esta enfermedad, ya que la dosis acumulada de glucocorticoides se relaciona estrechamente con el daño acumulado, daño que, a partir del segundo año de seguimiento de los pacientes, depende más de la toxicidad a medio y largo plazo de los glucocorticoides y que de la actividad del LES. En el ensayo TULIP-1²³, en los pacientes que al inicio necesitaban una dosis de prednisona igual o superior a 10 mg/día, se alcanzó una reducción sostenida de prednisona a dosis de 7,5 mg/día o menores en el 49% de los pacientes tratados con anifrolumab frente al 32% del grupo placebo (p=0,013). Así mismo, en el estudio TULIP-2 también se demostró una diferencia significativa en el porcentaje de pacientes que, recibiendo una dosis de prednisona al inicio del estudio de 10 mg/día o superior, pudieron mantener en la semana 52 una dosis diaria igual o inferior a 7,5 mg: 51% en el grupo anifrolumab frente al 30% en el grupo placebo (p=0,01)²⁴.

Con respecto a la afectación cutánea, los ensayos con anifrolumab son los primeros en demostrar de manera objetiva mediante el uso del índice de actividad CLASI la eficacia de un fármaco en actividad cutánea en LES. Con respecto a la afectación cutánea, en el ensayo TULIP-1 ²³, se evidenció una reducción del 50% o superior en la puntuación CLASI-A (un índice de actividad cutánea en LES; respuesta CLASI-50) a la semana 12 en el 43 % de los pacientes del grupo anifrolumab, frente al 26% del grupo placebo (p=0,035), en los pacientes con un CLASI-A basal moderado o grave, esto es, igual o superior a 10 al inicio del estudio. La misma variable de desenlace en el estudio TULIP-2²³ mostró una respuesta CLASI-50 en el 49% de los pacientes del grupo anifrolumab frente al 25% del grupo placebo (p=0,04).

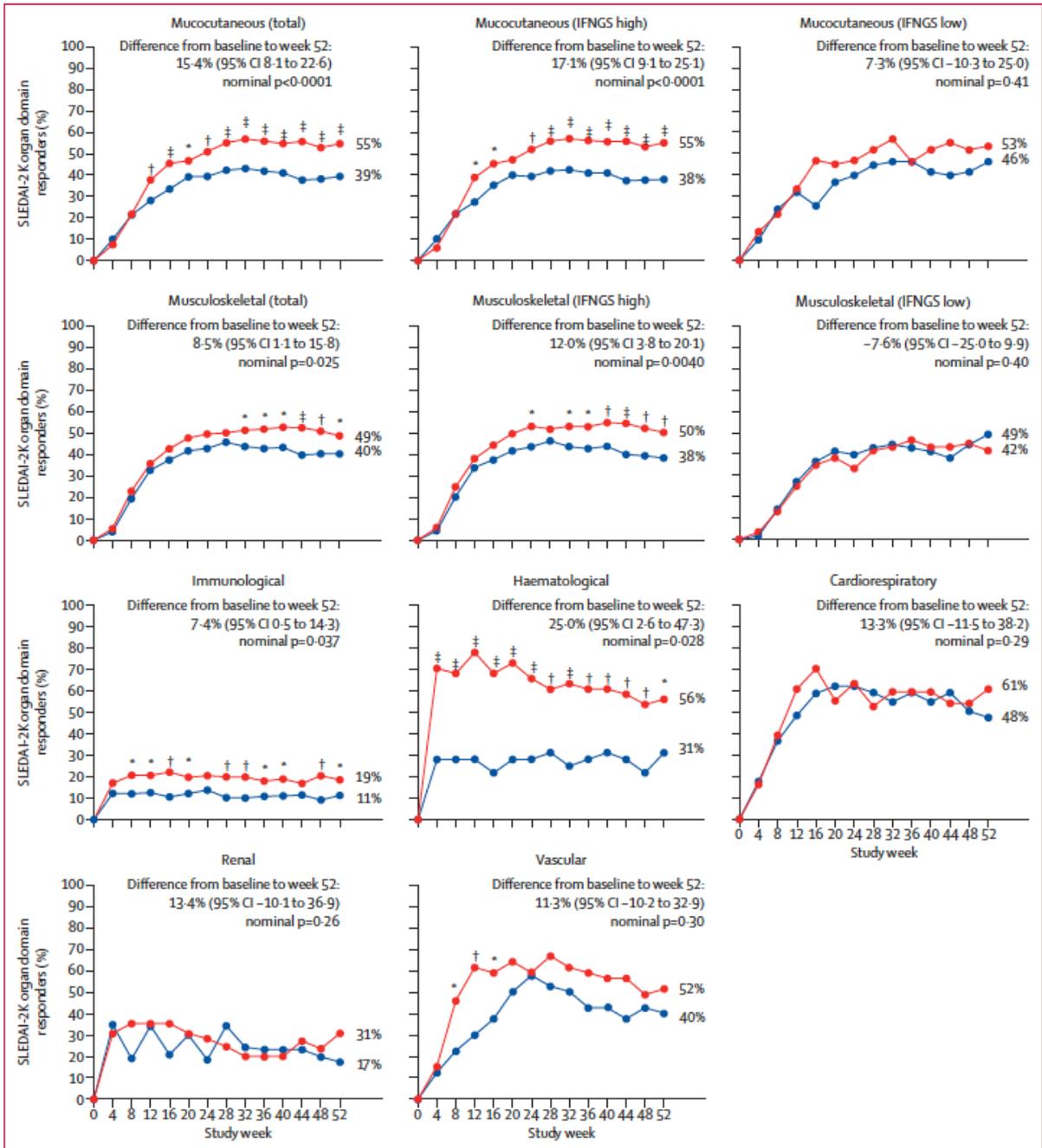
Por otra parte, en el ensayo TULIP-2, el anifrolumab mostró eficacia en la reducción de brotes y en prolongar el tiempo hasta el primer brote ²⁴ (Figura 4). En lo que respecta al dominio mucocutáneo, es reseñable que las diferencias de respuesta entre los pacientes tratados con anifrolumab y placebo aparecieron ya a las 12 semanas de tratamiento, una velocidad de respuesta que diferencia a este producto del belimumab.

Figura 4: Tiempo a primer brote en los grupos anifrolumab y placebo del ensayo clínico TULIP-2



Aunque los estudios fase III TULIP-1 y TULIP-2 no estaban diseñados para examinar la eficacia de anifrolumab en los diferentes dominios de la enfermedad, un análisis post hoc, utilizando los datos agrupados de ambos estudios, ha puesto de manifiesto eficacia estadísticamente significativa frente a placebo en los dominios mucocutáneo, musculoesquelético, inmunológico y hematológico del SLEDAI-2K, particularmente en los pacientes con firma del interferón elevada ²⁵ (Figura 5).

Figura 5. Respuesta en los diferentes dominios orgánicos del SLEDAI-2K. Datos agrupados de los estudios TULIP-1 y TULIP-2.



LIMITACIONES, VALIDEZ Y UTILIDAD PRÁCTICA

Como todos los estudios pivotaes, los criterios de inclusión y exclusión seleccionan grupos de pacientes en condiciones de experimentación clínica controlada que pueden no ser representativos del paciente con LES en práctica clínica real. No obstante, las características basales de los pacientes en los ensayos MUSE, TULIP-1 y 2 describen un grupo de pacientes perfectamente reconocibles como los que se observan en práctica clínica real, excluyendo, eso sí, pacientes con nefritis lúpica o actividad neuropsiquiátrica grave²²⁻²⁴. Por otra parte, los tiempos de seguimiento son reducidos, así que se desconoce la eficacia y seguridad a medio y largo plazo. No obstante, un seguimiento abierto a 3 años de los pacientes incluidos en el estudio fase II MUSE, puso de manifiesto un perfil de seguridad y eficacia mantenido a lo largo del seguimiento²⁶.

Los índices de respuesta utilizados, SRI y BICLA, se aceptan como índices que contemplan aspectos relevantes desde un punto de vista clínico, tanto de respuesta a tratamiento, de valoración global por parte del médico y de no necesidad de escalar el tratamiento convencional del LES, por lo que los resultados de eficacia serían razonablemente extensibles a práctica clínica real. Es más, alcanzar una respuesta BICLA se asocia a mejoras en diferentes desenlaces comunicados por el paciente, como la valoración global de la enfermedad por parte del paciente, escalas de calidad de vida relacionada con la salud, escalas de fatiga y de dolor²⁷.

Un agente situado en el mismo nicho terapéutico que el anifrolumab es el belimumab. Belimumab es un anticuerpo monoclonal autorizado desde 2012 por la EMA para el tratamiento del LES activo, a pesar del TE, como terapia añadida. Se dirige contra el factor activador del linfocito B (BAFF), impidiendo su diferenciación hacia célula plasmática, productora de autoanticuerpos. En la tabla 1 se resumen las características de ambos anticuerpos monoclonales.

No existen datos de comparación directa entre anifrolumab y belimumab. Actualmente se desconoce si existe un perfil determinado de paciente que favorezca el uso de uno u otro agente en el LES activo a pesar del TE como terapia añadida al mismo. No obstante, en pacientes con nefritis lúpica, el belimumab sería el agente más adecuado dada la reciente aprobación por la EMA en la indicación de nefritis lúpica como terapia añadida al manejo estándar. Por otra parte, el anifrolumab no está indicado en población pediátrica, mientras

que el belimumab tiene indicación aprobada en niños mayores de 5 años. Por otro lado, a la luz de los conocimientos actuales, el anifrolumab parece tener menos probabilidades de ser eficaz en pacientes con una baja firma de IFN.

Tabla 1. Características de anifrolumab y belimumab

	Anifrolumab	Belimumab
Clase	IgG1 κ	IgG1 λ
Diana	Receptor de interferón tipo 1	BAFF
Vías de administración	IV	IV, SC
Posología	300 mg/4 semanas	10 mg/kg días 0, 14 y 28; posteriormente, cada 4 semanas (IV) 200 mg/semana (SC)
Indicaciones	Tratamiento de LES con autoanticuerpos positivos, activo de moderado a grave en pacientes adultos, en combinación con el tratamiento estándar.	Tratamiento adyuvante en pacientes de 5 años y mayores con LES activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (p.ej. anti-ADNdc positivo y bajo nivel de complemento) a pesar del tratamiento estándar Tratamiento de pacientes adultos con nefritis lúpica activa en combinación con terapias inmunosupresoras de base.

ADNdc: ADN de doble cadena; BAFF: factor activador del linfocito B; IV: intravenoso; LES: lupus eritematoso sistémico; SC: subcutáneo

Aunque, como se ha comentado anteriormente, no se dispone de ensayos de comparación directa, recientemente se ha publicado un estudio de comparación indirecta utilizando los datos de los ensayos fase III de desarrollo de anifrolumab y belimumab²⁸. Con la metodología de comparación indirecta utilizada, anifrolumab se mostró superior a belimumab en cuanto a alcanzar una reducción igual o superior a 4 puntos en el SLEDAI y en alcanzar una respuesta SRI-4, aunque ambos agentes tenían similar eficacia en cuanto a su papel ahorrador de glucocorticoides o prevenir brotes BILAG en los pacientes.

DICTÁMENES DE OTRAS AGENCIAS EVALUADORAS

Saphnelo® ya está aprobado por las agencias reguladoras nacionales de EEUU, Japón, Israel, Alemania, Austria y Holanda. El *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) británico está actualmente en proceso de evaluación.

SEGURIDAD

La seguridad y tolerabilidad de anifrolumab fueron consistentes y generalmente similares en los tres estudios de eficacia²²⁻²⁴, aspecto confirmado en un reciente análisis de los datos en conjunto²⁹. El porcentaje de pacientes con algún evento adverso (EA) osciló entre el 85 % y el 89 % en todos los estudios entre los tratados con anifrolumab, y del 77% al 84% en los grupos placebo. Los EA más frecuentes fueron las infecciones de tracto respiratorio superior, nasofaringitis y reacciones asociadas a la infusión.

Las infusiones de anifrolumab fueron generalmente bien toleradas. Hubo un caso de anafilaxia en un paciente que recibía anifrolumab 150 mg en el estudio TULIP-1²¹. Los EA graves (EAG) ocurrieron en el 8-16% de pacientes tratados con anifrolumab y en el 16-19% de los pacientes que recibieron placebo. El porcentaje de pacientes con EA que obligaron a interrumpir el fármaco fue menor en el grupo anifrolumab que en el grupo placebo en los estudios TULIP-2 y MUSE, pero mayor entre pacientes tratados con anifrolumab en el TULIP-1 (6 % frente a 3 % con placebo)²²⁻²⁴. Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad, incluso anafilaxia, tras la administración de anifrolumab²¹⁻²⁴. En los ensayos clínicos controlados con placebo, se

notificaron reacciones graves de hipersensibilidad (incluido angioedema) en el 0,6 % de los pacientes tratados con anifrolumab.

De forma consistente a lo largo de los estudios MUSE, TULIP-1 y TULIP-2, la inhibición de la actividad biológica de IFN tipo I conduce a un mayor riesgo de herpes zoster ²²⁻²⁴: 5-7% en grupos anifrolumab y 1-2% en los grupos placebo. La mayoría de los casos son herpes zoster no diseminado y responden al tratamiento convencional con antivirales.

Por su mecanismo de acción, anifrolumab debe utilizarse con precaución en pacientes con una infección crónica, antecedentes de infecciones recurrentes o factores de riesgo conocidos de infección ²¹. El tratamiento con anifrolumab no debe iniciarse en pacientes con una infección activa clínicamente significativa hasta que la infección se haya resuelto o esté tratada adecuadamente. Se debe indicar a los pacientes que acudan al médico si presentan signos o síntomas de infección clínicamente significativa. Si un paciente contrae una infección o no responde al tratamiento habitual, se le debe vigilar estrechamente y se valorará cuidadosamente la interrupción del tratamiento con anifrolumab hasta que se resuelva la infección ²¹.

En los ensayos clínicos controlados con placebo se excluyeron los pacientes con antecedentes de tuberculosis activa o latente en los que no pudo confirmarse un curso adecuado de tratamiento. Se recomienda el tratamiento de la tuberculosis latente no tratada antes de iniciar anifrolumab y no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa ²¹.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe considerar la posibilidad de completar todas las vacunaciones recomendadas según las directrices de vacunación vigentes. Se debe evitar el uso concomitante de vacunas de microorganismos vivos o atenuados en pacientes tratados con anifrolumab ²¹.

Se desconoce el efecto del tratamiento con anifrolumab sobre la posible aparición de cáncer. No se han realizado estudios en pacientes con antecedentes de cáncer, pero se permitió la

participación en los ensayos clínicos de pacientes con cánceres de piel no melanoma y cáncer de cérvix extirpado completamente o tratado adecuadamente ²²⁻²⁴. En los ensayos clínicos controlados con placebo, a cualquier dosis, se notificó cáncer (incluidos cánceres de piel distintos del melanoma) en el 1,2 % de los pacientes tratados con anifrolumab, en comparación con el 0,6 % de los tratados con el placebo (tasas de incidencia de 1,2 y 0,7 por 100 años-paciente, respectivamente) ²¹. Se observaron cánceres, sin contar los cánceres de piel no melanoma, en el 0,7 % y el 0,6 % de los pacientes tratados con anifrolumab y placebo, respectivamente. Entre los pacientes tratados con anifrolumab, el carcinoma de mama y el carcinoma epidermoide fueron las neoplasias malignas observadas en más de un paciente. Debe considerarse la relación riesgo-beneficio individual en los pacientes con factores de riesgo conocidos de desarrollo o reaparición de cáncer. Se debe tener precaución cuando se valore la continuación del tratamiento en los pacientes que desarrollen un cáncer ²¹.

Se dispone de pocos datos (menos de 300 desenlaces de embarazos) sobre el uso de anifrolumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no son concluyentes respecto a su toxicidad para la reproducción. Anifrolumab no está recomendado durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos, a menos que el posible beneficio justifique el riesgo potencia l²¹. Se desconoce si anifrolumab se excreta en la leche materna. Se detectó anifrolumab en la leche de hembras de macaco cangrejero. No se puede excluir el riesgo en los lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con anifrolumab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre ²¹. No hay datos de fertilidad en seres humanos pero los estudios en animales no muestran efectos adversos de anifrolumab en los parámetros indirectos de fertilidad ²¹.

Un seguimiento abierto a 3 años de los pacientes incluidos en el ensayo fase II MUSE puso de manifiesto un perfil de seguridad estable a lo largo del seguimiento²⁶. No se dispone de datos de seguridad en práctica clínica real, por lo que no pueden descartarse acontecimientos adversos infrecuentes o potenciados por diferentes comorbilidades o que requieran tiempos de exposición prolongados a anifrolumab.

VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO

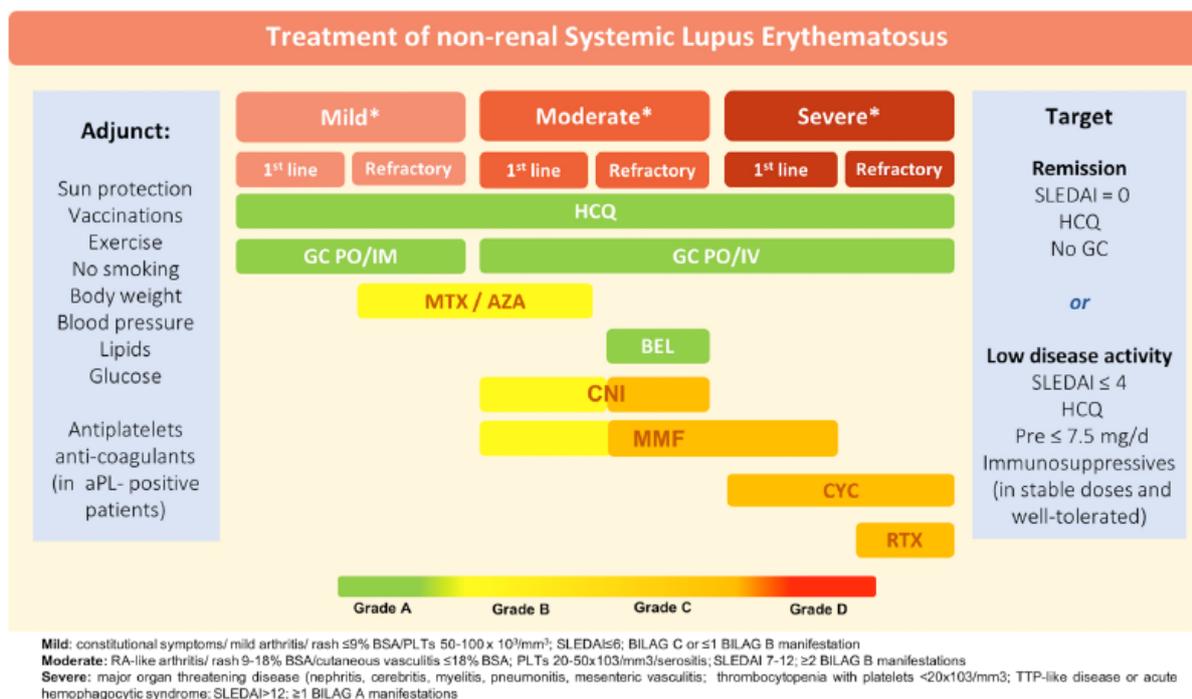
Un estudio fase III de anifrolumab ha demostrado eficacia en pacientes con LES activo, sin afectación grave de riñón o sistema nervioso central, utilizando como variable de desenlace principal el índice de respuesta BICLA, un índice basado en el índice de actividad BILAG ²⁴. Otro ensayo fase III, el Tulip-1, no pudo demostrar eficacia, utilizando como variable principal de desenlace el índice de respuesta SRI-4, basado en el índice de actividad SELENA-SLEDAI, pero si cuando se empleó BICLA como índice de respuesta alternativo ²³. En los pacientes tratados con anifrolumab fue posible reducir la dosis diaria de glucocorticoides, dato especialmente relevante, dada la dependencia del daño acumulado en los pacientes de la dosis recibida de glucocorticoides. Por otra parte, el perfil de seguridad de anifrolumab se mostró consistente y asumible a lo largo de los ensayos fase 2 y 3, siendo la reactivación de herpes zoster el EA más característico, generalmente no grave y con respuesta a los antivirales convencionales ²²⁻²⁴.

DISCUSIÓN

Transcurridos 10 años desde la última autorización en ficha técnica para LES, anifrolumab ha obtenido el dictamen favorable de las principales agencias evaluadoras internacionales, analizado su perfil de eficacia y seguridad tras dos ensayos clínicos fase III para su uso en LES activo, añadido al tratamiento estándar de la enfermedad. Esta autorización amplía el arsenal terapéutico disponible en el tratamiento de una enfermedad que continúa teniendo numerosas necesidades no cubiertas en la actualidad, particularmente, mantener a los pacientes sin brotes y con una actividad controlada sin glucocorticoides o con dosis aceptables de los mismos, esto es: 5 mg/día o menos de prednisona o su equivalente, y la terapia estándar, típicamente antipalúdicos e inmunosupresores convencionales, como el metotrexato, la azatioprina, el micofenolato o los inhibidores de calcineurina ¹².

Su nicho terapéutico en el LES no renal, se encuentra situado en el que actualmente ocupa el belimumab, esto es, terapia de segunda o tercera línea, en LES moderado, atendiendo a las recomendaciones EULAR¹², (figura 6)

Figura 6. Recomendaciones EULAR 2019 para el tratamiento del LES ¹²



El desarrollo de anifrolumab se ha basado en un ensayo fase II y dos ensayos fase III de alta calidad metodológica, brindando datos de seguridad con un perfil consistente a lo largo de los distintos estudios y eficacia frente a placebo utilizando el índice de respuesta BICLA ²²⁻²⁴. Es interesante resaltar que este índice de respuesta se asocia a resultados favorables en desenlaces reportados por el paciente, como calidad de vida, dolor, cansancio o valoración global de la enfermedad. Además, se ha demostrado la eficacia de anifrolumab en reducir el número de brotes y la dosis de glucocorticoides de los pacientes. Este último dato es de especial relevancia dada la relación entre la dosis acumulada de glucocorticoides y la presencia de daño acumulado ¹.

Actualmente no existe un perfil determinado de paciente adulto sin enfermedad renal que aconseje el uso de anifrolumab o belimumab como terapia añadida al tratamiento convencional en pacientes con LES activo, por lo que dicha decisión se debe basar en características individuales de los pacientes, juicio del médico experto y criterios de eficiencia.

CONCLUSIONES

Anifrolumab ha demostrado eficacia en condiciones de ensayo clínico doble-ciego, aleatorizado y controlado con placebo en LES, una enfermedad con notables necesidades no cubiertas en la actualidad. La mejoría rápida y sostenida en los índices combinados de respuesta, en el ahorro de corticoides y en brotes, junto con un perfil de seguridad favorable, lo convierten en una alternativa terapéutica para los pacientes con LES activo moderado o grave a pesar del tratamiento estándar. Ampliar el arsenal terapéutico licenciado para el LES es muy deseable, dada la escasez de alternativas terapéuticas desarrolladas específicamente para esta compleja y grave enfermedad.

POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

La posición terapéutica de anifrolumab se sitúa en pacientes con LES activo con falta de respuesta al tratamiento estándar o en los que no es posible alcanzar una dosis aceptable de mantenimiento con glucocorticoides (5 mg/día o menos de prednisona o su equivalente), en pacientes adultos y sin nefritis lúpica activa o lupus neuropsiquiátrico graves.

REFERENCIAS

1. Bruce IN, O’Keeffe AG, Farewell V, Hanly JG, Manzi S, Su L, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1706–13.
2. Jorge AM, Lu N, Zhang Y, Rai SK, Choi HK. Unchanging premature mortality trends in systemic lupus erythematosus: a general population-based study (1999-2014). *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:337–44.
3. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated metaanalysis. *Lupus* 2016;25:727–34.
4. Cortés R, Pego JM, Seoane D, Morcillo M, Palma D, Moreno MJ et al. Prevalence of systemic lupus erythematosus in Spain: higher than previously reported in other countries? *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:2556-62.
5. Fanouriakis A, Bertsias G. Changing paradigms in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med* 2019;6:e000310.
6. Tanaka Y. State-of-the-art treatment of systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis* 2020;23:465–71.
7. Conti F, Ceccarelli F, Perricone C, Leccese I, Massaro L, Pacucci VA, et al. The chronic damage in systemic lupus erythematosus is driven by flares, glucocorticoids and antiphospholipid antibodies: results from a monocentric cohort. *Lupus* 2016;25:719–26.
8. Carter EE, Barr SG, Clarke AE. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:605–20.

9. Gordon C, Amisshah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D’Cruz D, et al.; British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:e1–e45.
10. Di Battista M, Marcucci E, Elefante E, Tripoli A, Governato G, Zucchi D, et al. One year in review 2018: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36:763–77.
11. Golder V, Kandane-Rathnayake R, Hoi AY, Huq M, Louthrenoo W, An Y, et al.; for the Asia-Pacific Lupus Collaboration. Association of the lupus low disease activity state (LLDAS) with health-related quality of life in a multinational prospective study. *Arthritis Res Ther* 2017;19:62-9.
12. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:736–45.
13. Samotij D, Reich A. Biologics in the treatment of lupus erythematosus: a critical literature review. *Biomed Res Int* 2019;2019:8142368.
14. Dorner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2019;393:2344–58.
15. Bezalel S, Guri KM, Elbirt D, Asher I, Sthoeger ZM. Type I interferon signature in systemic lupus erythematosus. *ISR Med Assoc J* 2014;16:246–9.
16. Klavdianou K, Lazarini A, Fanouriakis A. Targeted biologic therapy for systemic lupus erythematosus: emerging pathways and drug pipeline. *Biodrugs* 2020;34:133–47.

17. Bengtsson AA, Ronnblom L. Role of interferons in SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017;31:415–28.
18. Crow MK. Advances in understanding the role of type I interferons in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:467–74.
19. Peng L, Oganessian V, Wu H, Dall’Acqua WF, Damschroder MM. Molecular basis for antagonistic activity of anifrolumab, an anti-interferon- α receptor 1 antibody. *MAbs*. 2015;7:428–39.
20. Riggs JM, Hanna RN, Rajan B, Zerrouki K, Karnell JL, Sagar D, et al. Characterisation of anifrolumab, a fully human antiinterferon receptor antagonist antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med* 2018;5:e000261.
21. EMA. Ficha técnica de Saphnelo. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saphnelo-epar-product-information_es.pdf [acceso 31 ago 2022]
22. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K, Brohawn P, et al.; for the CD1013 Study Investigators. Anifrolumab, an anti-interferon- α receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:376–86.
23. Furie R, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Kalunian K, Vital EM, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol* 2019;1:e208–19.
24. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al.; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2020;382:211–21.

25. Morand E, Furie R, Bruce IN, Vital E, Dall’Era M, Maho E et al. Efficacy of anifrolumab across organ domains in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: a posthoc analysis of pooled data from the TULIP-1 and TULIP-2 trials. *Lancet Rheumatol* 2022; 4: e282–92.
26. Chatham W, Furie R, Saxena A, Brohawn P, Schwetje E, Abreu G et al. Long-term safety and efficacy of anifrolumab in adults with systemic lupus erythematosus: Results of a phase II open-label extension study. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73:816-25.
27. Strand V, O’Quinn S, Furie R, Morand E, Kalunian K, Schwetje E, Abreu G et al. Clinical meaningfulness of a British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment response in terms of patient-reported outcomes in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a post-hoc analysis of the phase 3 TULIP-1 and TULIP-2 trials of anifrolumab. *Lancet Rheumatol* 2022; 4: e198–207.
28. Bruce IN, Golam S, Steenkamp S, Wang P, Worthington E, Desta B et al. Indirect treatment comparison of anifrolumab efficacy versus belimumab in adults with systemic lupus erythematosus. *J Comp Eff Res* 2022;11:765–77.
29. Tummala R, Abreu G, Pineda L, Michaels MA, Kalyani RN, Furie RA, et al. Safety profile of anifrolumab in patients with active SLE: an integrated analysis of phase II and III trials. *Lupus Sci Med*. 2021;8:e000464. doi: 10.1136/lupus-2020-000464.