



Exposición Pública del Documento de Actualización de Recomendaciones SER sobre Uso de Terapias Biológicas en el Lupus Eritematoso Sistémico

1. Introducción

Con el objetivo de recoger la opinión de los socios miembros de la SER y otros grupos de interés que no han participado en las fases previas de redacción y revisión externa, el documento de Actualización de Recomendaciones SER sobre Uso de Terapias Biológicas en el Lupus Eritematoso Sistémico se somete a un proceso de exposición pública.

Para conseguir este objetivo, el borrador del documento de recomendaciones y un formulario de recogida de alegaciones estuvieron disponibles en la página web de la SER. El formulario permitió recoger la valoración de la evidencia y las recomendaciones incluidas en el documento por el grupo elaborador, y la argumentación científica o aportación de evidencia adicional en caso de que fuera necesario.

Las alegaciones recogidas fueron posteriormente evaluadas por el grupo elaborador de las recomendaciones, quien en última instancia decidió tenerlas o no en cuenta, de forma parcial o total.

2. Listado de grupos de interés registrados

Los grupos de interés que han participado en este proceso son los siguientes:

- Socios de la SER
- GSK
- ROCHE
- Astra Zeneca

3. Valoración del Grupo Elaborador de las Recomendaciones a las alegaciones de los grupos de interés participantes

A continuación, se recoge la alegación recibida en el proceso de Exposición Pública del Documento de Recomendaciones SER sobre Uso de Terapias Biológicas en el Lupus Eritematoso Sistémico, y la respuesta a la misma por parte del Grupo Elaborador (GE) del documento.

Grupo de interés	Apartado	Alegaciones	Respuestas Grupo Elaborador del documento
Socio/a		Las divergencias de posicionamiento respecto a EULAR deben estar claramente justificadas, especialmente en aspectos diferenciales. Si se apartan de EULAR u otras guías de referencia, podría incluirse una nota técnica del tipo: “Esta recomendación se diferencia parcialmente de la guía EULAR 2023. El GE considera esta adaptación adecuada por [razones clínicas/contextuales] y en base a la evidencia emergente disponible (véase anexo).”	Alegación parcialmente aceptada. El GE considera que este tipo de notas o referencias no son habituales en otras recomendaciones de sociedades científicas. No se ve necesaria esa aclaración que, de hacerse, habría de hacerse para cada una de las guías o recomendaciones publicadas, léase ACR, PANLAR, KDIGO, etc. No obstante, agradecemos la sugerencia y se hará una alusión a las discrepancias más relevantes en el apartado de discusión del documento de recomendaciones.
Socio/a		Frases como “ha de ser necesariamente un factor a considerar...” transmiten valoraciones subjetivas que pueden sustituirse por afirmaciones neutras respaldadas por datos. Una alternativa podría ser: “los datos provenientes de ECA, estudios de extensión y práctica clínica real permiten valorar la seguridad a largo plazo de belimumab.”	Alegación parcialmente aceptada. El GE considera que existe también subjetividad en el modo de redacción que se propone en la alegación. Las formas de redacción no categóricas son válidas cuando existe incertidumbre en los resultados de un desenlace. En cualquier caso, se revisará la redacción por si pudiera mejorarse la objetividad en la transmisión del mensaje.
Socio/a		Sí se recurre a la ficha técnica para apoyar argumentos en un tratamiento, debería aplicarse el mismo estándar al resto de biológicos, y con el mismo nivel de detalle. Esto también se extiende al tipo de estudios citados: si se menciona que un estudio sobre anifrolumab es retrospectivo (y por tanto de menor nivel de evidencia), lo mismo debería indicarse cuando se cite un estudio de naturaleza equivalente sobre belimumab. La simetría en la evaluación refuerza la credibilidad del documento.	Alegación no aceptada No se proporciona ningún ejemplo concreto, pero se revisará el documento por si pudo deslizarse algún error.

Socio/a		Frases como “parece tener efecto” o “no parece aumentar...” pueden afinarse. Un ejemplo de reformulación más precisa y neutra sería: “Belimumab mostró una mejoría estadísticamente significativa en SRI4 (OR 1,91; IC95%: 1,11 a 3,28); sin embargo, no se observaron diferencias significativas en indicadores de fatiga o componentes físico y mental del SF-36, ni en la incidencia de brotes clínicos.” Para los eventos adversos: “No se observaron diferencias en la incidencia de eventos adversos graves a largo plazo (hasta 4 años). Sin embargo, se reportó un mayor riesgo relativo de herpes zóster (RR 3,30; IC95%: 1,57 a 6,5), equivalente a 4 casos más por cada 100 pacientes tratados, y un incremento en las infecciones del tracto respiratorio superior.” Este estilo transmite la evidencia de forma fiel, y clara.	Alegación parcialmente aceptada La alegación propone formas de redacción alternativa que son tan válidas como las originales, ya que en ocasiones los datos no son contundentes o definitivos y, por tanto, es lícito usar frases menos categóricas. El GE quiere apuntar que las formas de redacción no categóricas son válidas y pueden ser usadas para comunicar, por ejemplo, incertidumbre en los resultados de un desenlace que incluyen efecto clínicamente relevante y no en el intervalo de confianza alrededor del estimador puntual de un resultado. No obstante, se revisará el documento por si se detectan párrafos con necesidad de mejora.
Socio/a		En lo referente al daño orgánico, los análisis post-hoc de los ECA y estudios de extensión muestran un posible efecto de belimumab sobre la progresión del daño orgánico en pacientes con LES; Urowitz et al. realizan un análisis comparativo, ajustando para riesgo basal de desarrollo de daño mediante un propensity score y observan que los pacientes tratados con belimumab + Standard of Care (SoC) tienen menor cambio en el SDI a los 5 años que los tratados con SoC En lo referente al daño orgánico, se ha publicado muy recientemente, después de completada la RS llevada a cabo para este documento, un estudio retrospectivo, comparativo, en el que incluyeron 354 pacientes lúpicos tratados con anifrolumab y 561 pacientes en el brazo de control, tratados con SOC, procedentes de la cohorte prospectiva de Toronto (Touma et al. 2025) (75). Un estudio retrospectivo respecto a uno prospectivo es de menor calidad. El estudio con belimumab es también retrospectivo, pero no se menciona con belimumab y sí con anifrolumab.	Alegación parcialmente aceptada Los estudios donde se ajusta mediante un <i>propensity score</i> son siempre retrospectivos por lo que cabe concluir que la información que se suministra no oculta nada que pueda desmerecer la calidad de un estudio sobre el otro. No obstante, se incluye el término “retrospectivo” en el lugar propuesto, para aportar más claridad expositiva.
Socio/a	Recomendación 1.2	¿Hay datos suficientes para estas conclusiones diferenciales? ¿Otras guías se pronuncian en este sentido? Análisis: Esta recomendación probablemente se basa más en una inferencia clínica que en evidencia directa comparativa. Si no existen estudios que comparen directamente el perfil de seguridad de belimumab frente a otros biológicos (p. ej., anifrolumab) en subgrupos con riesgo infeccioso elevado, ¿tal vez habría que reformularla?	Alegación parcialmente aceptada. El GE quiere aclarar que no es imprescindible que otras guías se “pronuncien en este sentido” para emitir una recomendación SER. La SER es una sociedad científica soberana y autónoma, capaz de desarrollar recomendaciones en base a su robustez metodológica y rigurosa selección de expertos para conformar los grupos elaboradores de sus guías y recomendaciones. Una de las justificaciones de las presentes recomendaciones es intentar aportar en aspectos no cubiertos o con inconcreciones observadas en otras recomendaciones publicadas.

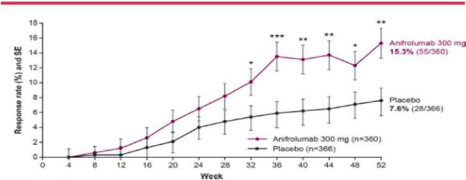
			En lo referente a la recomendación 1.2, queremos destacar que, además de la evidencia identificada y disponible en el documento de recomendaciones, a la hora de tomar decisiones en pacientes con comorbilidades muy concretas donde la evidencia es escasa o de baja calidad, se ha considerado a criterio de los expertos del GE, su propia experiencia clínica. Este tipo de recomendaciones en las que la experiencia del GE está presente en gran medida debido a la escasa calidad de la evidencia son graduadas como "recomendación de buena práctica clínica". El GE considera, asimismo, que el hecho de que no existan comparaciones directas no invalida el valor del sustento científico aportado para una recomendación que tiene la categoría, en cuanto a fuerza de la recomendación, reiteramos, de "buena práctica clínica".
Socio/a	Recomendación 3.1 y 5.	¿Es coherente posicionar rituximab como "preferente" si no ha demostrado superioridad frente a placebo en ECA? El estudio EXPLORER, centrado en LES no renal, no mostró superioridad frente a placebo. Y en el contexto renal, el LUNAR tampoco alcanzó significación en el objetivo primario. Esto sugiere que sería imprudente designar rituximab como "de elección" o "preferente" en una recomendación formal, especialmente siendo off-label. Tal vez Una redacción más adecuada sería: "Se sugiere considerar rituximab en manifestaciones hematológicas graves refractarias, en base a experiencia clínica y evidencia observacional, especialmente cuando han fallado inmunosupresores convencionales y/o terapias biológicas de primera línea." Esto ubica la recomendación en su justo lugar: una opción razonable en casos seleccionados, pero no como preferente ni primera elección.	Alegación no aceptada. El GE considera que, a la pregunta de si es coherente posicionar rituximab como "preferente" si no ha demostrado superioridad frente a placebo en ECA, en el caso de manifestaciones hematológicas graves, la respuesta es que sí que es coherente, al menos para una recomendación de "buena práctica clínica" como es la recomendación 5. En primer lugar, porque los ECA disponibles hasta la fecha de las dos terapias biológicas aprobadas en LES, se diseñaron para LES global, con la excepción de la nefritis lúpica, y no abordaron el tratamiento de las manifestaciones hematológicas graves, infrarrepresentadas en los mismos. Se puede concluir, de hecho, que no hay evidencia de la eficacia de belimumab o anifrolumab en manifestaciones hematológicas graves, procedente de los ECA. Por otra parte, el ensayo EXPLORER, adolece, como los ECA de belimumab y anifrolumab, de falta de potencia estadística para poder concluir que rituximab no es eficaz en manifestaciones hematológicas. El GE considera que el ECA "LUNAR" no procede que sea considerado aquí, ya que fue dedicado a la nefritis lúpica. El situar rituximab en primera línea (como biológico) en caso de manifestaciones hematológicas graves tiene su soporte en la experiencia clínica de los expertos del GE, en los estudios observacionales con rituximab y en estudios que muestran eficacia de rituximab en la PTI, una patología muy similar a la trombocitopenia del lupus, tanto que con frecuencia se usan otros tratamientos que tienen evidencia en PTI y no en LES.

			Auger S, Duny Y, Rossi JF, Quittet P. Rituximab before splenectomy in adults with primary idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis. Br J Haematol. 2012 Aug;158(3):386-98. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09169.x. Epub 2012 May 22. PMID: 22612239. Zhou H, Fan J, He J, Hu S. Comparative efficacy of 19 drug therapies for patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a multiple-treatments network meta-analysis. Ann Hematol. 2022 May;101(5):953-961. doi: 10.1007/s00277-022-04784-0. Epub 2022 Feb 12. PMID: 35149911.
Socio/a	Recomendación 1.3	La redacción no es clara. Se habla de Lupus no renal y después se dice "cuando coexista una nefritis lúpica". Debería aclararse que la actividad es en área no renales y que la nefritis lúpica esta inactiva.	Alegación aceptada. La recomendación 1.3 se modifica, quedando como sigue: "En los pacientes con lupus eritematoso sistémico con afectación no renal en los que coexista un alto riesgo de brote renal, se recomienda preferencialmente belimumab como terapia biológica".
GSK	Recomendación 3. Recomendación 3.1.	GSK ha identificado la ausencia de evidencia relevante necesaria para evaluar adecuadamente el impacto de belimumab en el dominio mucocutáneo de los pacientes con LES. Esta evidencia refleja su efectividad también en situaciones de gravedad o localizaciones especiales. A continuación, se detalla la evidencia faltante, la cual se resume en la Tabla 1: 1. A pesar de haberse considerado los 7 ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) de belimumab en la evaluación del "LES global", en la valoración específica de los dominios mucocutáneo y articular únicamente se han incluido estudios que informan el índice CLASI. Consideramos relevante incorporar los datos de 5 de estos ECAs (BLISS-52, BLISS-76, BLISS-SC, BLISS-NEA y EMBRACE), ya que, aunque no utilizaron el índice CLASI, sí evaluaron la afectación cutánea mediante los dominios mucocutáneos de índices compuestos como el SLEDAI y el BILAG, ampliamente validados en el lupus. Se aporta un análisis post-hoc recientemente publicado de estos 5 ECAs (BLISS-52, BLISS-76, BLISS-SC, BLISS-NEA y EMBRACE), en el que se evaluaron las manifestaciones mucocutáneas y vasculíticas al inicio y cada 4 semanas durante un periodo de 52 semanas, utilizando los dominios correspondientes del SELENA-SLEDAI y BILAG (Manzi S et al., 2025)¹ 2. Por otro lado, en relación con los estudios de belimumab que reportan resultados sobre el índice CLASI, se ha considerado una revisión sistemática que evalúa el efecto de belimumab frente a placebo en dicho índice (Kneeland et al., 2023), la cual incluye tres estudios observacionales (n total = 595). Adicionalmente, se han considerado dos estudios sin grupo comparador: uno basado en la cohorte BeRLISS-JS con n = 151 (Zen et al., 2023) y	Alegación no aceptada Como se muestra en la página 54, el GE tomó la decisión razonada y consensuada de utilizar tres desenlaces o medidas de resultado para evaluar los dominios mucocutáneo y articular: índice CLASI, nº de articulaciones dolorosas/inflamadas e índice DAS28. Esto se aplicó por igual a todos los fármacos evaluados, por lo que no se puede variar para el caso que propone la alegación. Por otro lado, los estudios aportados en la alegación de Manzi et al. 2025 y Iaccarino et al. 2025, están fuera de la fecha de cierre de la búsqueda utilizada y en uno de los casos se trata de un abstract de congreso: nuestro documento de recomendaciones no incluye este tipo de publicaciones de resultados, tal como ocurre en todos los documentos de recomendaciones y guías clínicas SER, y es lo general en la mayoría de documentos basados en la evidencia principalmente por no haber sido sometidos a la revisión por pares de una revista. Las pequeñas series de casos aportadas por la alegación de Dresco et al. 2020 y Vashisht 2017 et al. (7 y 5 pacientes respectivamente), cuentan con muy pocos participantes y, por ello, no cumplen criterios de inclusión en las RS que se realizaron para estas recomendaciones, que estableció que, para considerarse debían contar con una n≥10. El GE consideró que la calidad/confianza en los

	otro con n = 16 (Salle et al., 2020). Tras la revisión de la evidencia, se han identificado estudios adicionales de belimumab que reportan resultados sobre el índice CLASI y que no han sido incluidos en las recomendaciones: 2.1. Estudio actualizado de la cohorte BeRLISS-JS con 231 pacientes (vs. 151 de Zen et al, 2023) con manifestaciones cutáneas (Iaccarino L et al, May 2025)2. A pesar de que este estudio ha sido presentado en forma de abstract en ACR 2025 y en Lupus Toronto 2025, incluye 80 pacientes adicionales respecto al análisis de 2023 y consideramos que es evidencia relevante para la evaluación del dominio mucocutáneo de belimumab. 2.2. Dos series de casos sin grupo comparador de pacientes con LES y afectación cutánea tratados con belimumab y que informan sobre CLASI. ▪ Resistant and progressive cutaneous lupus erythematosus treated with belimumab: A retrospective monocentric study (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31980188/): Siete pacientes franceses con lupus eritematoso cutáneo resistente y progresivo, tratados con belimumab, fueron analizados de forma retrospectiva. El 83% de los pacientes mostró una mejora clínica significativa basada en los índices de actividad CLASI y RCLASI, incluyendo 1 respuesta completa y 4 respuestas parciales, sin empeoramiento de los índices de daño CLASI y RCLASI. (Dresco F, et al 2020)3 ▪ Belimumab for the treatment of recalcitrant cutaneous lupus (https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0961203316682097): Cinco pacientes con manifestaciones cutáneas significativas de LES. Los índices de actividad CLASI mejoraron significativamente. (Vashisht P, et al 2017)4 [1] Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Yokogawa N, et al. The effect of belimumab on mucocutaneous and vasculitis manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: a large pooled post hoc analysis. Lupus. 2025 Jun;34(7):666–78. doi:10.1177/09612033251337130 [2] Iaccarino L, Bracalenti M, Cauli A, et al. Efficacy of Belimumab on Different Phenotypes of Joint and Skin Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: Preliminary Data from a Multicenter, Nationwide, Cohort of Patients: The BELimumab in Real Life Setting Study-New Joint and Skin (BeRLISS-NeJS) [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2024; 76. [3] Dresco F, Puzenat E, Delobbeau M, , et al. Resistant and progressive cutaneous lupus erythematosus treated with belimumab: a retrospective monocentric study. Rev Med Interne. 2020;41(3):152–9. [4] Vashisht P, Borghoff K, O'Dell JR, et al. Belimumab for the treatment of recalcitrant cutaneous lupus. Lupus. 2017;26(8):857–64.	resultados de series de casos con tan escaso nº de participantes era demasiado baja para ser tenida en cuenta. Para aclarar esto, se incluye el siguiente texto sobre la inclusión de diseños de estudios en el inicio del apartado 10.2 en cada pregunta: "Diseño: RS, ECA, estudios no aleatorizados, estudios antes/después. En caso de ausencia de los anteriores, se consideraron los estudios descriptivos (series de casos de n≥10 pacientes)."
--	--	--

		<table> <tr> <th>Estudio</th><th>Nº pacientes (n)</th><th>Afectación</th><th>Desenlace cutáneo</th></tr> <tr> <td>Manzi S. et al., 2025¹</td><td>3.086 (1.869 BEL / 1.217 PBO)</td><td>LES con manifestaciones mucocutáneas y vasculitis (rash, alopecia, úlceras, vasculitis)</td><td>A la semana 52, mejora significativa en dominios mucocutáneos por SELENA-SLEDAI (59 % BEL vs 49 % PBO) y BILAG (54 % vs 43 %)</td></tr> <tr> <td>Iaccarino L. et al., 2025²</td><td>443</td><td>LES con manifestaciones cutáneas (ACLE, SCLE, CCLE, vasculitis, alopecia)</td><td>Disminución CLASI-A a los 6 meses en ACLE/SCLE; disminución más tardía en CCLE. CLASI-D estable a los 36 meses en todos fenotipos</td></tr> <tr> <td>Dresco F et al., 2019³</td><td>7</td><td>LES con afectación cutánea refractaria, TLEC</td><td>Mejoría significativa en 6/7 pacientes (≥ 4 puntos ↓ en CLASI-A)</td></tr> <tr> <td>Vashisht P. et al., 2017⁴</td><td>5</td><td>LES con afectación cutánea refractaria</td><td>Mediana CLASI-A de 17 a 3 en 8–12 semanas</td></tr> </table> LES: lupus eritematoso sistémico; CLE: lupus cutáneo; ACLE: lupus cutáneo agudo; SCLE: lupus cutáneo subagudo; CCLE: lupus cutáneo crónico; CLASI-A: índice de actividad del lupus cutáneo (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index – Activity); SELENA-SLEDAI: Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment – Systemic; Lupus Erythematosus Disease Activity Index; BILAG: British Isles Lupus Assessment Group index; CUT/VASC: manifestaciones cutáneas y vasculitis. Tabla 1. Resumen de evidencia relevante necesaria para evaluar adecuadamente el impacto de belimumab en el dominio mucocutáneo. (La alegación incluye más resúmenes de los resultados de los estudios que no son reproducidos en este documento).	Estudio	Nº pacientes (n)	Afectación	Desenlace cutáneo	Manzi S. et al., 2025 ¹	3.086 (1.869 BEL / 1.217 PBO)	LES con manifestaciones mucocutáneas y vasculitis (rash, alopecia, úlceras, vasculitis)	A la semana 52, mejora significativa en dominios mucocutáneos por SELENA-SLEDAI (59 % BEL vs 49 % PBO) y BILAG (54 % vs 43 %)	Iaccarino L. et al., 2025 ²	443	LES con manifestaciones cutáneas (ACLE, SCLE, CCLE, vasculitis, alopecia)	Disminución CLASI-A a los 6 meses en ACLE/SCLE; disminución más tardía en CCLE. CLASI-D estable a los 36 meses en todos fenotipos	Dresco F et al., 2019 ³	7	LES con afectación cutánea refractaria, TLEC	Mejoría significativa en 6/7 pacientes (≥ 4 puntos ↓ en CLASI-A)	Vashisht P. et al., 2017 ⁴	5	LES con afectación cutánea refractaria	Mediana CLASI-A de 17 a 3 en 8–12 semanas	
Estudio	Nº pacientes (n)	Afectación	Desenlace cutáneo																				
Manzi S. et al., 2025 ¹	3.086 (1.869 BEL / 1.217 PBO)	LES con manifestaciones mucocutáneas y vasculitis (rash, alopecia, úlceras, vasculitis)	A la semana 52, mejora significativa en dominios mucocutáneos por SELENA-SLEDAI (59 % BEL vs 49 % PBO) y BILAG (54 % vs 43 %)																				
Iaccarino L. et al., 2025 ²	443	LES con manifestaciones cutáneas (ACLE, SCLE, CCLE, vasculitis, alopecia)	Disminución CLASI-A a los 6 meses en ACLE/SCLE; disminución más tardía en CCLE. CLASI-D estable a los 36 meses en todos fenotipos																				
Dresco F et al., 2019 ³	7	LES con afectación cutánea refractaria, TLEC	Mejoría significativa en 6/7 pacientes (≥ 4 puntos ↓ en CLASI-A)																				
Vashisht P. et al., 2017 ⁴	5	LES con afectación cutánea refractaria	Mediana CLASI-A de 17 a 3 en 8–12 semanas																				
Roche Farma	Apartado 6.2 Nefritis lúpica	Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en el Estudio NOBILITY (Fase 11, NCT02550652) y REGENCY (Fase 111, NCT04221477), así como, la reciente actualización de las Recomendaciones EULAR para LES con afectación renal, les solicitamos la reevaluación del posicionamiento de obinutuzumab. No como alternativa para los pacientes con nefritis lúpica que sean refractarios o intolerantes a belimumab, sino como otra alternativa para la nefritis lúpica proliferativa activa añadido al tratamiento estándar, en la misma línea que belimumab. Tanto en el Estudio NOBILITY como en el Estudio REGENCY, el tratamiento con obinutuzumab más el tratamiento estándar fue más eficaz que el placebo más el tratamiento estándar para lograr la Respuesta Renal Completa, un indicador indirecto clínicamente significativo de la función renal, en pacientes con nefritis lúpica, al tiempo que presenta a un perfil de seguridad aceptable. Por otro lado, en la reciente actualización de las Recomendaciones EULAR para LES con afectación renal, en la Recomendación 4 se establece que: <i>For patients with active lupus nephritis, especial/y those with poor prognostic factors, we recommend combination therapy of: a) mycophenolate or low-dose intravenous cyclophosphamide with belimumab (Ib/A), or b) mycophenolate with calcineurin inhibitor (voclosporin or tacrolimus) (Ib/A), or c) mycophenolate with Obinutuzumab (Ib/A). Alternative regimens include sing/e-agent therapy with either mycophenolate (Ia/A) or low-dose intravenous cyclophosphamide (Ia/A)</i>	Alegación no aceptada. La publicación de Furie et al 2025 reseñada en la alegación fue publicada fuera de la fecha de búsqueda de la RS utilizada en estas recomendaciones. No obstante, sí se comenta en "otras consideraciones" (y no ya en las "consideraciones de implementación" como ocurría antes) y va en la misma línea del posicionamiento adoptado por el GE con la evidencia contemplada antes de esa publicación. El GE comenta en el informe de recomendaciones que "Aunque estos resultados preliminares son muy positivos, parece prematuro el recomendar comenzar un tratamiento de la NL con obinutuzumab con terapia estándar en todos los pacientes candidatos a anti-CD20, en sustitución de rituximab, dada la información limitada en lo que concierne a seguridad. El GE considera más lógico recurrir a este tipo de terapias a pacientes con debuts más graves (NL y manifestaciones sistémicas) o refractarios. En los próximos años se deberá establecer el perfil del paciente con NL candidato a obinutuzumab, lo que podrá llevar a una actualización de las presentes recomendaciones." (pág. 36) .																				

		Considerándose el mismo nivel de evidencia para dicha recomendación, tanto para belimumab como para obinituzumab. • Furie RA, et al. Ann Rheum Dis 2022;81:100-107. doi:10.1136/annrheumdis-2021-220920. • Furie RA, et al. N Engl J Med 2025;392:1471-1483. DOI: 10.1056/NEJMoa2410965 • 2025 EU LAR Recommendations for the Management of SLE with kidney involvement _ 13/06/2025, Session EULAR Recommendations 1	
Astra Zeneca	Recomendación 1, 1.1, 2, 3 y 5.1	En estas recomendaciones, el orden de los fármacos citados puede inducir a un desalineamiento con las actuales guías EULAR 2023 y la actualización de las guías ACR 2025. Cuando se especifica Fármaco 1 o Fármaco 2 se solicita se pongan por orden alfabético o que se especifique en estas recomendaciones que el orden de citación no corresponde con un uso preferencial de uno versus el otro fármaco de manera que queden alineadas con las guías EULAR 2023.	Alegación aceptada. El Grupo Elaborador (GE) considera que el orden de citación no supone una preferencia y tampoco desalineamiento con las recomendaciones EULAR (por ejemplo, la recomendación número 3 de la actualización 2023 EULAR dice <i>"In patients not responding to hydroxychloroquine (alone or in combination with glucocorticoids) or patients unable to reduce glucocorticoids below doses acceptable for chronic use, addition of immunomodulating/immunosuppressive agents (eg, methotrexate (1b/B), azathioprine (2b/C) or mycophenolate (2a/B)) and/or biological agents (eg, belimumab (1a/A) or anifrolumab (1a/A)) should be considered"</i>. Como se puede comprobar, aparece antes belimumab y no hay aclaración referente al significado de esta ordenación, si alguno. Así mismo, El GE quiere expresar que, en cualquier caso, el alineamiento literal con las recomendaciones EULAR o ACR no es una característica obligatoria de las recomendaciones SER, como tampoco lo es de cualesquiera recomendaciones de otras sociedades científicas soberanas. No obstante, se añade un asterisco a las recomendaciones 1., 2., 3 y 5.1, aclarando que el orden no establece preferencia o jerarquía entre las intervenciones."
Astra Zeneca	•Anifrolumab / LES Global (página 26) •10.2 De la evidencia a la decisión (EtD) en LES no renal / 1ª. En pacientes con lupus eritematoso sistémico no renal	Consideramos que no se han tenido en cuenta todos los resultados de eficacia disponibles y que se contemplan en las recomendaciones de EULAR 2023 como principales siendo el estado de baja actividad (LLDAS) y la remisión. A lo largo del texto en estas recomendaciones se hace referencia en repetidas ocasiones a la importancia de alcanzar LLDAS y remisión (véase páginas 10, 11, 12, 25 y 44) como objetivo terapéutico a alcanzar alineados con las nuevas recomendaciones EULAR 2023. A pesar de que en estas recomendaciones si se han incluido en las referencias el análisis de Anifrolumab de Morand et al. 2022 (véase referencia 26 de estas recomendaciones), no se presenta ningún resultado de este sub-análisis (no LLDAS y no remisión).	Alegación aceptada. Se incluyen datos de LLDA y remisión: Se añaden líneas con resultados de LLDAS y remisión en tabla de evidencia de la página 48-49. No es necesario incluir un epígrafe más allá de incluir estas líneas en la tabla dado que tienen idéntico valor formal. Los resultados provenientes de estudios post-hoc se clasifican como de baja o muy baja certeza/calidad, por lo que su influencia en el establecimiento de

	¿Cuál es el efecto de las terapias biológicas? / Anifrolumab (página 48)	Se solicita se incluya los resultados de eficacia y seguridad de Anifrolumab de Morand et al. 2022 (Análisis post hoc de los datos agrupados de los ensayos de fase 3 de Anifrolumab (TULIP-1 y TULIP-2) para evaluar la tasa de LLDAS y remisión a las 52 semanas alcanzada en los pacientes tratados con Anifrolumab vs el grupo placebo). 1. Se solicita la inclusión de la remisión dentro de los datos a exponer en estas recomendaciones. Como se expone con anterioridad a lo largo del texto en estas recomendaciones se hace referencia en repetidas ocasiones a la importancia de alcanzar LLDAS y la remisión (véase páginas 10, 11, 12, 25 y 44) como objetivo terapéutico a alcanzar. A pesar de ello, en estas recomendaciones se exponen sólo datos de LLDAS, pero no se presentan datos de remisión. En el artículo de Morand et al., 2022 incluido en la bibliografía (26) se presentan los datos de remisión obtenidos en los análisis posteriores de los ECA fase III de Anifrolumab. Véase figura 5. "Attainment of DORIS remission across 52 weeks. Remission attainment from weeks 0 to 52 in patients treated with intravenous anifrolumab 300 mg or placebo every 4 weeks."  Figure 5 Attainment of DORIS remission across 52 weeks. Remission Se solicita se incluya un apartado específico de remisión en 10.2 De la evidencia a la decisión (EtD) en LES no renal / 1ª. En pacientes con lupus eritematoso sistémico no renal ¿Cuál es el efecto de las terapias biológicas? / Anifrolumab (página 48) que incluya los resultados de este análisis. Sugerencia de texto: "El tratamiento con anifrolumab se asoció con tasas más altas de remisión en la semana 52 con un 15,3% de los pacientes tratados con anifrolumab comparado con el 7,6% de los pacientes tratados con placebo. Además, las tasas de remisión fueron más altas en el grupo de anifrolumab frente a placebo en todos los puntos temporales desde la semana 32 hasta la semana 52" 2. Por equidad en las comparaciones, se solicita que se incluya un apartado independiente con los resultados de LLDAS de Anifrolumab en la página 48, al igual que se ha hecho con Belimumab (véase página 45 del mismo apartado de Belimumab).	recomendaciones es escasa. Además, se trata de desenlaces considerados importantes, pero no críticos para la toma de decisiones. El GE, por tanto, considera que estos resultados no cambian las recomendaciones.
--	---	---	--

		“El análisis post hoc de Morand et al. 2022 (26) mostró que en la semana 52, el 30,0 % pacientes tratados con anifrolumab vs un 19,6 % en el grupo placebo estaban en LLDAS. Las diferencias fueron nominalmente significativas a partir de la semana 16. En comparación con placebo, el tratamiento con anifrolumab se asoció con una consecución más temprana de la LLDAS (tiempo hasta la primera LLDAS, HR 1,76; IC del 95 %: 1,35 a 2,30; $p < 0,0001$), un mayor tiempo acumulado en la LLDAS y una mayor probabilidad de mantener la LLDAS.	
Astra Zeneca		3. Por la relevancia científica que supone alcanzar LLDAS y remisión en el lupus y por el análisis del ECA a largo plazo en este aspecto, solicitamos se incluya también en estas recomendaciones el artículo de Morand et al., 2025. donde se presentan los datos de remisión y LLDAS a largo plazo de Saphnelo. Entendemos que este trabajo se puede incluir primeramente por su relevancia científica y también por cumplir los criterios temporales, ya que a pesar de ser una publicación del 2025 ha sido publicado un mes antes que el artículo de Touma et al (ref. 75) y en el mismo mes que el artículo de Rua- Figueroa et al (ref. 60), ambos artículos incluidos en estas recomendaciones. Sugerencias de texto: “En la semana 208, el 36,9 % del grupo de anifrolumab y el 17,1 % del grupo placebo alcanzaron la LLDAS. El tiempo hasta alcanzar por primera vez un estado de LLDAS favoreció a anifrolumab sobre placebo (HR: 1,56; IC del 95 %: 1,18-2,09; p nominal = 0,0024). El análisis mostró que el 50 % de los pacientes tratados con anifrolumab alcanzaron LLDAS a los 9,9 meses, en comparación con los 20,2 meses del grupo placebo.” “En el estudio TULIP-LTE se observó un aumento en las tasas de remisión desde el inicio del estudio alcanzando la remisión en la semana 208 un 30,3% en los pacientes tratados con anifrolumab y un 18.3% los tratados con placebo. El análisis mostró que el 25% de los pacientes tratados con anifrolumab alcanzaron DORIS a los 14,8 meses, en comparación con los 20,6 meses del grupo placebo. Además, los pacientes tratados con anifrolumab pasaron más tiempo en remisión DORIS que los pacientes tratados con placebo (anifrolumab: 7,33 meses vs placebo: 3,47 meses). Al analizar la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión y que también pudieron retirar los glucocorticoides, en la semana 52, una proporción numéricamente mayor de pacientes logró la remisión sin glucocorticoides con anifrolumab frente a placebo (8,1 % frente a 1,9 %). Se observaron tendencias similares en la semana 208 (19,1 % frente a 8,3 %).” Un parámetro necesario para alcanzar el estado de baja actividad y/o la remisión son las dosis de corticoides de los pacientes, teniendo que ser obligatoriamente menores a 5 mg/día. En el caso de Anifrolumab los estudios pivotaes y subanálisis han demostrado una disminución estadísticamente significativa al igual que en registros publicados y evidencia	Alegación parcialmente aceptada. El artículo de Morand et al., 2025 es posterior a la fecha de cierre de la búsqueda. No obstante, es cierto que también lo son los estudios de Touma et al y Rua- Figueroa et al, que deben estar en el apartado "<u>Otras consideraciones</u>", donde se comentan estudios que se consideran interesantes, pero que no aparecen en el anexo 10.2 (de la evidencia a las recomendaciones) y que, por tanto, no se utilizan (ni se utilizaron en estas recomendaciones) para establecer la fuerza de las recomendaciones. Por tanto, los comentarios sobre estos dos artículos pasan al apartado nombrado.

		en vida real. Las guías EULAR 2023 recogen que tanto Anifrolumab como Belimumab son fármacos que pueden ser usados para la reducción de uso de corticoides en los pacientes de lupus. Ante la no existencia de un ensayo head to head entre ambos fármacos y las diferencias en el diseño de los estudios y los objetivos de reducción de OCS entre los ECAs, consideramos importante la se matice la siguiente información científica.	
Astra Zeneca		"Existen diferencias entre los criterios de medición de reducción de corticoides entre los estudios de belimumab y anifrolumab: - Belimumab - o Wallace et al. 2009: Secondary Objective: percentage of patients with a prednisone dosage ≤ 7.5 mg/day or reduced by 50% from baseline during weeks 40–52. "Changes to immunosuppressive agents and corticosteroid therapy were permitted as clinically indicated." Baseline oral GCs ≥ 7.5mg/day: 34.2% - o Navarra et al. 2011: Non specified if mandatory or to physician discretion Prednisone dose reduced by $\geq 25\%$ to ≤ 7.5 mg/day during weeks 40–52† Miden también Prednisone dose reduced by $\geq 50\%$ or ≤ 7.5mg/day at week 52. - o Furie et al. 2011; Zhang et al. 2018; Stohl et al. 2017; Sheikh AZ et al. 2021; Ginzler E. et al. 2022: Prednisone dose reduced by $\geq 25\%$ to ≤ 7.5 mg/day during weeks 40–52†. Dosis basal media:	Alegación no aceptada. Existe una confusión en la alegación en el significado de "calidad Alta e importancia Crítica", que no corresponde con la significación estadística o la magnitud del resultado. "Alta" hace referencia a la certeza/calidad o confianza que se puede tener en el estimador del efecto del desenlace evaluado, lo cual está relacionado con el riesgo de sesgo, la inconsistencia o la precisión o imprecisión del estimador entre otros factores; mientras que "Crítica" indica la importancia del desenlace para la toma de decisiones, lo cual es decidido a priori por el grupo elaborador de las recomendaciones. Estas valoraciones son distintas para cada desenlace/resultado. Con todo esto, no cabe lugar para el comentario.

ARTÍCULO	Baseline Dosage, mg/day	Baseline Oral corticosteroid ≥7.5 mg/
2. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. (2011). A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. <i>Arthritis Rheum</i> , 63(12), 3918-30.	8.4 (SD 7.9)	44.0% (120)
3. Zhang F, Bae SC, Bass D, et al. (2018). A pivotal phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea. <i>Ann Rheum Dis</i> , 77(3), 355-363.	16.0 (SD 10.66)	78.0% (352)
5. Stohl W, Schwarting A, Okada M, et al. (2017). Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. <i>Arthritis Rheumatol</i> , 69(5), 1016-1027.	-	60.2% (335)
6. Sheikh SZ, Scheinberg MA, Wei JC, et al. (2021). Mortality and adverse events of special interest with intravenous belimumab for adults with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (BASE): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 4 trial. <i>Lancet Rheumatol</i> , 3(2), e122-e130.	-	49.28% (986)
7. Ginzler E, Guedes Barbosa LS, D'Cruz D, et al. (2022). Phase III/IV, Randomized, Fifty-Two-Week Study of the Efficacy and Safety of Belimumab in Patients of Black African Ancestry With Systemic Lupus Erythematosus. <i>Arthritis Rheumatol</i> , 74(1), 112-123.	12.1 (SD 10), 71	-

- Anifrolumab

o Furie R. et al. (MUSE):

Tapering of oral corticosteroids was encouraged but was at the discretion of the investigators.

Secondary objective: Reduction of oral corticosteroid dosage to ≤7.5 mg/day in patients who were receiving ≥10 mg/day at baseline.

Baseline oral GCs: 11.3 (SD 6.4) mg/day

o Furie RA. Et al. 2019; Morand E. et al. 2020:

For patients receiving baseline 10 mg/day or more of oral prednisone or equivalent, a tapering attempt to 7.5 mg/day or less was required between weeks 8 and 40; tapering was also permitted for patients receiving oral corticosteroids less than 10 mg/day.

Secondary endpoint: Glucocorticoid reduction to target dose (≤7.5mg/day), sustained from wk 40 to wk 52

Furie RA et al. 2019: dosis media GCs basal: 12.8 (SD 12.0)

Morand E. et al. 2020: dosis media GCs basal: 10.62 (SD 6.384)

Por un lado, los datos anteriormente descritos, indican que ambos estudios reflejan resultados diferentes. Mientras que belimumab busca mostrar una reducción mínima del

25%, anifrolumab exige que la población de uso de glucocorticoides debe recibir dosis $\leq$ 7.5mg/día entre semana 40-52.

1) Al realizar el cálculo de qué dosis representa un mínimo de un 25% de reducción sobre los estudios de belimumab, realizando estos cálculos sobre la dosis media basal descrita en los estudios, podemos observar que únicamente el estudio de Furie RA. Et al. 2011 presenta valores por debajo del umbral 7.5mg/día. El resto como indica la tabla abajo, quedarían por encima de este valor descrito

ARTICULO	Baseline Dosage, mg/day	Dosis final calculada el 25% reducción
1. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, et al. (2009). <i>A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus</i> . Arthritis Rheum, 61(9), 1168-78.	NA	-
2. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. (2011). <i>A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus</i> . Arthritis Rheum, 63(12), 3918-30.	8.4 (SD 7.9)	6,3
3. Zhang F, Bae SC, Bass D, et al. (2018). <i>A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea</i> . Ann Rheum Dis, 77(3), 355-363.	16.0 (SD 10.66)	12
4. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. (2011). <i>Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial</i> . Lancet, 377(9767), 721-31.	13.2 (SD 9.5)	9,9
5. Stohl W, Schwarting A, Okada M, et al. (2017). <i>Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study</i> . Arthritis Rheumatol, 69(5), 1016-1027.	-	-
6. Sheikh SZ, Scheinberg MA, Wei JC, et al. (2021). <i>Mortality and adverse events of special interest with intravenous belimumab for adults with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (BASE): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 4 trial</i> . Lancet Rheumatol, 3(2), e122-e130.	-	-
7. Ginzler E, Guedes Barbosa LS, D'Cruz D, et al. (2022). <i>Phase III/IV, Randomized, Fifty-Two-Week Study of the Efficacy and Safety of Belimumab in Patients of Black African Ancestry With Systemic Lupus Erythematosus</i> . Arthritis Rheumatol, 74(1), 112-123.	12.1 (SD 10).71	9,075

2) Respecto a las diferencias en significación estadística cabe resaltar que salvo el estudio a 52 semanas publicado por Sheikh SZ et al. 2021, ninguno de los estudios de belimumab aportados como bibliografía para sustentar las recomendaciones de estas guías, presenta significación estadística en la reducción de GCs a $\leq$ 25% y por tanto cuestionamos la “Calidad e importancia del desenlace” resaltada como ALTA CRITICA para este fármaco y que puede encontrarse en la página 44 de la Guía actualmente revisada.

Astra Zeneca	Debemos resaltar además que el estudio de Sheikh et al. 2021, se trata de un estudio fase IV, y por tanto no es consistente con el resto de estudio empleados para comparar los fármacos (para anifrolumab se empleó el fase 2 MUSE y los dos estudios fase 3 publicados). El estudio BASE, además de ser un fase 4, presenta un tamaño muestral que excede con diferencia el valor mínimo para conseguir potencia estadística en cualquier fase 3, y que esto podría estar favoreciendo la obtención de resultados significativos a este respecto. De la misma forma, al ser el EMBRASE un estudio tipo III/IV, y que difiere por tanto de la naturaleza de los otros estudios incluidos, creemos, NO se debería haber incluido en estos análisis. 3) Respecto a los dos estudios aportados para probar la evidencia de Belimumab en su capacidad para reducir un mínimo de un 50% la dosis basal de glucocorticoides, creemos conveniente resaltar también que sólo uno de los dos estudios, Navarra SV. Et al. 2011, presentó una p estadísticamente significativa; y aun así se refleja como Calidad e importancia del desenlace “ALTA CRITICA”. 4) Por otro lado, creemos que debería haberse incluido el estudio TULIP-LTE, ya que aporta información adicional sobre el porcentaje de pacientes que alcanzan reducciones de glucocorticoides importantes (dosis <5mg/día, 0mg/día), a 52 semanas (Kalunian KC et al. 2022) al igual que el beneficio del fármaco a largo plazo en este parámetro de eficacia. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dosis GCs</th><th>Anifrolumab</th><th>Placebo</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>>7.5</td><td>6,5</td><td>26,7</td></tr> <tr> <td>>5-<=7.5</td><td>17,8</td><td>15,1</td></tr> <tr> <td>>0-<=5</td><td>39,8</td><td>37,3</td></tr> <tr> <td>0</td><td>25,9</td><td>20,5</td></tr> </tbody> </table>	Dosis GCs	Anifrolumab	Placebo	>7.5	6,5	26,7	>5-<=7.5	17,8	15,1	>0-<=5	39,8	37,3	0	25,9	20,5	Alegación no aceptada. El GE discrepa sobre la desautorización del estudio BASE que se sugiere en la alegación. El tamaño muestral de ese ensayo se debió a que el objetivo primario fue seguridad. El que ese tamaño muestral supere la potencia estadística para las diferencias previsibles en eficacia, no significa que estas se puedan magnificar: simplemente se podrán lograr resultados más precisos. No nos parece que, como se indica en la alegación ""esto podría estar favoreciendo la obtención de resultados significativos a este respecto"", sea el caso en el ensayo nombrado aun cuando la n exceda el valor necesario para lograr potencia estadística suficiente; se produce un estrechamiento de los intervalos de confianza entorno al estimador central del resultado que no varía el resultado ni la significación estadística o clínica en las variables y análisis conjuntos realizados para estas recomendaciones. Tampoco compartimos que no se pueda incluir el estudio EMBRACE, por el hecho de ser III/IV. No se da una razón consistente para ello y se considera relevante entre otras cosas por incluir población afroamericana. 3) Alegación parcialmente aceptada. Respecto a la reducción del 50% de la dosis de glucocorticoides con belimumab, se acepta la puntualización, pero matizada. El dato que se suministra en la tabla (RR 1.59, IC 95% 1.17 a 2.15, p=0.03) corresponde a un metaanálisis interno llevado a cabo con los 2 estudios que se citan, por el grupo de revisores de la evidencia encargado de estas recomendaciones. En cualquier caso, El GE considera que no procede cambiar la calificación GRADE de calidad e importancia del desenlace que, como se ha explicado anteriormente, no indica magnitud o tamaño del efecto sino otros parámetros. No obstante, se hace un añadido en las tablas de evidencia del anexo 10.2: se añade una nota en el pie de tabla mediante el símbolo # donde se ha realizado un metaanálisis propio. 4) Respecto al estudio TULIP-LTE, resaltar que el porcentaje de pacientes que alcanzan el <i>outcome</i> que se menciona en la alegación (pred < ó = 5 mmHg) no difiere entre placebo y anifrolumab (son datos de la primera fase, pre-LTE (a 1 año). Sí que es interesante resaltar la diferencia, favorable a anifrolumab vs placebo, en porcentaje de pacientes con dosis <7,5 mg a los 4 años (esto es, 3 años de LTE) (9,9 vs 29,3) y también que la dosis acumulada fue menor con anifrolumab a lo largo del estudio. Algo similar, aunque con datos a 52 semanas, ha sido encontrado con belimumab, en un análisis post hoc de los ECA fase III pivotales de belimumab (BLISS52 y 76) mostrando que belimumab se asocia a menos dosis
Dosis GCs	Anifrolumab	Placebo															
>7.5	6,5	26,7															
>5-<=7.5	17,8	15,1															
>0-<=5	39,8	37,3															
0	25,9	20,5															

			acumulada de GC y menor dosis diaria vs placebo. Por otra parte, en el estudio TULIP LTE llama la atención el que no se encontrasen diferencias entre placebo y anifrolumab en lo que concierne a progresión del daño (<i>Supplementary Figure S5. Mean $\pm$ SE change from baseline (LOCF) in SDI global score among patients with SDI ≥ 1 at Week 52</i>) a pesar del ahorro de GC y la reducción de la actividad, cuestionando la relevancia clínica del ahorro de GC. El estudio, eso sí, no estaba dimensionado como para identificar diferencias entre placebo y anifrolumab en términos de SDI." <i>Vollenhoven et al RF, Petri M, Wallace DJ, Roth DA, Molta CT, Hammer AE, Tang Y, Thompson A. Cumulative Corticosteroid Dose Over Fifty-Two Weeks in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Pooled Analyses From the Phase III Belimumab Trials. Arthritis Rheumatol. 2016 Sep;68(9):2184-92. doi: 10.1002/art.39682. PMID: 26992106; PMCID: PMC5129492.)</i>
Astra Zeneca		5) Siguiendo con la comparación entre fármacos, es importante y al tratarse de estudios desarrollados con más de 10 años de diferencia, resaltar las diferencias con el brazo comparador de cada estudio. En este sentido, puede observarse como la mayor diferencia presentada por Belimumab en sus estudios es de 7 puntos (Navarra et al. 2011) en comparación con placebo, existiendo diferencias mínimas de 2,1% reportadas en el estudio de Ginzler E. et al. 2011. Por su parte anifrolumab, muestra no sólo consistencia en las p estadísticas obtenidas (MUSE, p=0,001; TULIP1, p=0,013; TULIP2, p=0,01) también en los porcentajes de pacientes que alcanzan disminución de GCs por debajo de 7.5mg/día. La mínima diferencia obtenida entre el brazo de anifrolumab y el placebo en estos 3 estudios descritos fue de 17.0 puntos porcentuales; lo que supera en 10 puntos el mejor valor obtenido de Belimumab. Aun así, en la página 48 de la guía actualmente en revisión, se clasifica la "Calidad/certeza de la evidencia e importancia" de MODERADA CRITICA.	No aceptado. Precisamente, el haber sido llevados a cabo con 10 años de diferencia es uno de los elementos (obviamente no el único) que hace a los ECA pivotaes fase III de anifrolumab y belimumab incomparables, ya que el <i>standard of care</i> ha ido variando en el LES en la última década, con una consciencia creciente, por ejemplo, de la necesidad de reducir las dosis de GC. Por otra parte, consideramos que la información que se resalta en la alegación sobre la significación estadística de la reducción de dosis de GC en los TULIP es inexacta. Concretamente, en TULIP 1, de los pacientes que recibían al menos 10 mg/día de pred (o equivalente) en el momento de la aleatorización, una mayor proporción de los tratados con anifrolumab 300 mg (42 [41%] of 103) frente a los que recibieron placebo (33 [32%] de 102) consiguieron reducir los GC a $\leq 7,5$ mg/día de forma sostenida de la semana 40 a la 52. Pero los IC95% de la diferencia fueron amplios e incluyeron el cero (8,9 [95% CI -4.1 to 21.9]); apéndice 25). En las recomendaciones se utilizan resultados de belimumab sobre reducción de dosis de GC que pertenecen a un metaanálisis realizado para estas recomendaciones, por lo que no corresponde analizarlos o compararlos individualmente. Se recuerda nuevamente que la calidad de la evidencia GRADE no tiene que ver con el signo o magnitud/tamaño del estimador de efecto, sino con la confianza/validez del mismo, lo cual procede de su precisión o imprecisión, inconsistencia o del riesgo de sesgo, entre otros elementos."

		Prednisone dose reduced by ≥25% to ≤7.5 mg/day weeks 40–52 during				Prednisone dose reduced by ≥50% or ≤= 7.5mg/day at week 52			
ARTICULO		BELI	PRO	Diff vs PRO	p	BELI	PRO	Diff vs PRO	p
1. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, et al. (2009). <i>A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus</i> . <i>Arthritis Rheum</i> , 61(9), 1168–78.		-	-	-	-	44,7% (36)	27,1% (48)	17,6	p=0.0882
2. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. (2011). <i>A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus</i> . <i>Arthritis Rheum</i> , 63(12), 3918–30.		17,5 % (21)	12,7% (16)	4,8	NS	-	-	-	-
3. Zhang F, Bae SC, Bass D, et al. (2016). <i>A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea</i> . <i>Ann Rheum Dis</i> , 77(3), 365–365.		15,6% (55)	10,9% (20)	4,7	p=0.0721	-	-	-	-
4. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. (2011). <i>Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial</i> . <i>Lancet</i> , 377(9767), 723–31.		19% (38)	12% (23)	7	p=0.0526	28% (64)	18% (39)	10	0,0122
5. Stohl W, Schwarting A, Okada M, et al. (2017). <i>Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study</i> . <i>Arthritis Rheumatol</i> , 69(5), 1016–1027.		18,20%	11,90%	6,3	p=0.0732	-	-	-	-
6. Sheikh SZ, Scheinberg MA, Wei JC, et al. (2021). <i>Mortality and adverse events of special interest with intravenous belimumab for adults with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (BASE): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 4 trial</i> . <i>Lancet Rheumatol</i> , 3(2), e122–e130.		19,68 (196)	16,16% (160)	3,72	p=0.028	-	-	-	-
7. Ginzler E, Guedes Barbosa LS, D'Cruz D, et al. (2022). <i>Phase III/IV Randomized, Fifty-Two-Week Study of the Efficacy and Safety of Belimumab in Patients of Black African Ancestry With Systemic Lupus Erythematosus</i> . <i>Arthritis Rheumatol</i> , 74(1), 112–123.		14,7% (27)	12,6% (12)	2,1	p=0.4996	-	-	-	-
ARTICULO		Prednisone dose reduced ≤7.5 mg/day weeks 40–52				Diff vs PRO			
ANIFERO		PRO	Diff vs PRO	p		PRO	Diff vs PRO	p	
Furie R, et al.: CD1013 Study Investigators. Anifrolumab, an Anti-Interferon-α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. <i>Arthritis Rheumatol</i> . 2017 Feb;69(2):376–386. doi: 10.1002/art.39962. PMID: 28130918; PMCID: PMC5299487.		56,4	26,6	29,8	0,001	-	-	-	-
Furie RA, et al.: TULIP-1 study Investigators. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Rheumatol</i> . 2019 Dec;1(4):e208–e219. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30076-1. Epub 2019 Nov 11. PMID: 38228377.		49,0	32,0	17,0	0,013	-	-	-	-
Morand EF, et al.: TULIP-2 Trial Investigators. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. <i>N Engl J Med</i> . 2020 Jan 16;382(3):213–221. doi: 10.1056/NEJMoa1912196. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31851795.		51,5	30,2	21,3	0,01	-	-	-	-

Astra Zeneca	6) Por todo esto, estamos en desacuerdo respecto a la clasificación aportada en “Calidad/certeza de la evidencia e importancia” para ambos fármacos: a. Belimumab: ALTA CRITICA b. Anifrolumab: MODERADA CRITICA Al comparar el RR de ambos fármacos (Belimumab RR=1.17; Anifrolumab RR=1.46) se observa claramente que el RR nos indica que el efecto del fármaco en la bajada de glucocorticoides es mayor para anifrolumab. Interpretando por tanto estos valores: o Anifrolumab: 46% más probabilidad de respuesta o Belimumab: 17% más probabilidad de respuesta Esta comparación además excluye los datos a largo plazo del estudio TULIP-LTE donde se observa que a los 4 años: o El 90,1% de los pacientes tratados con anifrolumab recibe dosis de glucocorticoides ≤7.5mg/día o El 75% de la población de estudio se encuentra recibiendo dosis de glucocorticoides ≤5mg/día. Las propias guías indican que hay una diferencia en el grado de evidencia en relación a la bajada de glucocorticoides entre anifrolumab y belimumab. Es por ello que se solicita la aplicación del apartado: • Inversión del orden a anifrolumab o belimumab además de	Alegación parcialmente aceptada. Los RR no son comparables, dado que no existen comparaciones directas. Por otro lado, el concepto ""nivel de evidencia"" que se maneja en la alegación no existe en la metodología GRADE usada en estas recomendaciones. La calidad o certeza se establece para cada desenlace diferenciadamente y fue establecida, tal como marca la metodología, con respecto a 7 dimensiones (4 que pueden bajarla y 3 que permiten subirla). No procede su modificación basada en criterios que no corresponden metodológicamente. Como ya se ha comentado, el orden de los fármacos no implica preferencia. No obstante, se añade un asterisco aclaratorio de esta afirmación, como se ha indicado anteriormente. Estas recomendaciones a las que se les añade asterisco por el orden de los fármacos, ya tienen una fuerza de la recomendación fuerte a favor en los casos en los que la calidad de la evidencia y el resto de factores que influyen en ello así lo permitieron a criterio del GE. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. (2013). Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación (1ª Ed. en español). P.A Orrego & M.X. Rojas (Trans.) Mar 2017. Publicación Original: http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html
--------------	--	---

		• El cambio de recomendación a “Recomendación fuerte a favor” sustentado en el nivel de evidencia. • Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update Annals of the Rheumatic Diseases 2024;83:15-29. • Morand EF, Abreu G, Furie RA, Golder V, Tummala R. Lupus low disease activity state attainment in the phase 3 TULIP trials of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. Annals of the rheumatic diseases. 2023;82(5):639-45. • Morand EF, van Vollenhoven R, Furie RA, Kalunian KC, Manzi S, Abreu G, Tummala R, Duncan EA, AL-Mossawi, Lindholm C. LLDAS and remission attainment with anifrolumab treatment in patients with systemic lupus erythematosus: results from the TULIP and long-term extension randomised controlled trials. Annals of the rheumatic diseases. 2025; 84(5):777-788. Kalunian KC, Furie R, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Tanaka Y, Winthrop K, Hupka I, Zhang LJ, Werther S, Abreu G, Hultquist M, Tummala R, Lindholm C, Al-Mossawi H. A Randomized, Placebo-Controlled Phase III Extension Trial of the Long-Term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2023 Feb;75(2):253-265. doi: 10.1002/art.42392. Epub 2022 Nov 11. PMID: 36369793; PMCID: PMC10098934.	
Astra Zeneca	Recomendación 1. Recomendación 1.2: En pacientes con comorbilidades relevantes que puedan aumentar sustancialmente el riesgo de infección grave* y que presenten actividad no controlada con terapia estándar, se sugiere considerar el uso preferencial de belimumab para el control de la actividad de la enfermedad. (Recomendación de BPC). * Historia de infección grave previa, edad avanzada, diabetes mellitus,	Según la recomendación 1.2 se cuestiona la seguridad de Anifrolumab. Se solicita que esta recomendación sea eliminada ya que hasta la fecha toda la información científica disponible tanto de los ECAs como de los registros de vida real muestra que Saphnelo es un fármaco seguro y eficaz y así se refleja tanto en las guías EULAR 2023 como en la ficha técnica de Anifrolumab. Las numerosas publicaciones que atesora Anifrolumab en cuanto a seguridad y eficacia tanto de los ensayos ECAs, incluyendo los estudios de largo plazo a 4 años comparados con un brazo control dentro del mismo estudio, como de práctica clínica a partir de su aprobación de la FDA en 2021 confirman la seguridad de este fármaco. Por el momento no existe ningún estudio de head to head entre belimumab y Anifrolumab y solo se pueden extraer alguna conclusión de estudios de comparación indirecta que muestran que ambos fármacos tienen un perfil de seguridad similar como se alega en los párrafos siguientes. Por todo ello y según las explicaciones detalladas de abajo, se solicita que estas recomendaciones se alineen con las actuales guías EULAR 2023 y esta recomendación sea eliminada. Se aporta el subanálisis de Liu 2022 donde se realizó una búsqueda sistemática en cuatro bases de datos (Embase, Cochrane, PubMed y Web of Science) desde su inicio hasta diciembre de 2021, para identificar ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evaluaran la seguridad de anifrolumab frente a placebo en pacientes con LES. Luego, la incidencia de eventos adversos en cada estudio se agrupó utilizando un metaanálisis. Un total de 1160 pacientes con LES provenientes de cuatro ECA fueron incluidos en el análisis. Los eventos adversos graves fueron menos frecuentes en el grupo de anifrolumab que en el grupo placebo (RR: 0.76; IC del 95%: 0.59-0.98; p<0.03). Los eventos adversos más comunes incluyeron infección del tracto respiratorio superior (RR: 1.48; IC del 95%: 1.13-1.94; P=0.004), nasofaringitis (RR: 1.66; IC del 95%: 1.25-2.20; P=0.0004), bronquitis (RR: 1.96; IC del 95%: 1.32-2.92; P=0.0009) y herpes zóster (RR: 3.40; IC del 95%: 1.90-6.07; P<0.0001). Se considera	Alegación parcialmente aceptada. Respecto a la frase que se transcribe ""the risks of mortality, sepsis, herpes zoster, dialysis, MACE, PE/VTE, COVID-19, URI, pneumonia, and mental illness were comparable between both groups", procedente de un análisis realizado sobre datos de la base TRINetX, no nos consta que se haya publicado de forma completa. Tampoco se han publicado de forma definitiva, ni sometido a revisión por pares (si en la plataforma SSRN), dos análisis de la base de datos TriNetX, que muestran un aumento de HZ y COVID19 en pacientes de raza blanca tratados con anifrolumab vs belimumab, con aumento de ingresos en urgencias o UCIs, sin diferencias en mortalidad. Ninguno de los dos últimos han sido tenidos en cuenta por el GE, por metodología preestablecida y habitual de los procedimientos SER de no incluir los datos no publicados de forma completa y definitiva, tras revisión por pares. No obstante, la recomendación se reformula de la siguiente manera: Recomendación 1.2: En pacientes con comorbilidades relevantes que puedan aumentar sustancialmente el riesgo de infección grave* y que presenten actividad no controlada con terapia estándar, El GE sugiere considerar que el uso de belimumab está avalado por datos hasta el momento más sólidos en lo referente a la seguridad en el riesgo de infección. (Recomendación de BPC). El GE estará atento a la publicación completa de nuevos resultados que pudieran hacer necesario un cambio en la recomendación comentada.

enfermedad renal crónica estadio 3 o mayor, pacientes en situación de inmunodepresión relevante por otras causas. 2. Aspectos relacionados con la seguridad de Anifrolumab (página 28).	que anifrolumab es una opción bien tolerada para el tratamiento de pacientes con LES con buen perfil de seguridad. Adicionalmente, la evidencia de Anifrolumab en vida real demuestra un buen perfil de seguridad en los pacientes que reciben dicho tratamiento y se evidencia en las numerosas publicaciones que se exponen en la bibliografía de cohortes no solo españolas sino de otros países sin la aparición de ninguna alerta de seguridad o efecto adverso inesperado. Por otro lado, en este documento de recomendaciones, en la justificación detallada de los Aspectos relacionados con la seguridad de belimumab se menciona el artículo de sobre la base de datos TriNETX de Materne E et al. (referencia número 55), alegando que los pacientes con Belimumab sufrieron menos infecciones que los tratados con MTX, AZA o MMF. Sin embargo, no se considera la carta al editor de Lee et al., donde se pone de manifiesto las limitaciones del estudio y las conclusiones obtenidas del artículo de Materne E et al." Precisamente de la misma base de datos TriNETX se realizó un análisis comparativo de Anifrolumab Vs Belimumab, donde, después de ajustar los posibles factores de confusión, los resultados fueron: "the risks of mortality, sepsis, herpes zoster, dialysis, MACE, PE/VTE, COVID-19, URI, pneumonia, and mental illness were comparable between both groups". También queremos resaltar la frase que se recoge en la página 28: "Respecto a reactivación del virus de la varicela zóster (VVZ), se apreció un aumento dosis dependiente, versus placebo, que llegó a ser de 17% en TULIP-LN, en el brazo de anifrolumab." Se incluye esta referencia del estudio FASE 2 de anifrolumab en nefritis lúpica y se reporta la tasa de herpes zoster de la dosis combinada de anifrolumab que incluye una posología no-comercializada hasta la fecha. Además, es una sección donde se está abordando exclusivamente ECA u otros estudios en lupus eritematoso sistémico en exclusiva. No obstante, se obvian los resultados en pacientes con lupus sistémico a largo plazo de bajada de infecciones de HZ y el hecho de que alcanzan tasas de infección cercanas a placebo en el largo plazo. Esta información está reflejada en el artículo Kalunian et al. 2022. En la tabla 02 de dicho artículo se calculan los eventos adversos de especial interés ajustados por tiempo de exposición por cada 100-pacientes-año y los resultados en reactivaciones de herpes zoster fueron entre los 2-4 años: - Anifrolumab: 3.4 - Placebo: 2.8	https://acrabstracts.org/abstract/comparative-harms-in-patients-with-systemic-lupus-erythematosus-treated-with-anifrolumab-or-belimumab-a-multicenter-cohort-study-using-the-trinetx-research-network/. Accessed July 15, 2025) Hsu, Teng Chieh and Huo, An-Ping and Liao, Pei-Lun and Leong, Pui Ying and Wei, James Cheng-Chung, Comparative Risk of Infection-Related Complications in Systemic Lupus Erythematosus. Available at SSRN: https://ssrn.com/abstract=5270469 or http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.5270469 Shi, Lin-Hong and Wang, Shioh-Ing and Leong, Pui Ying and Cheng-Chung Wei, James, Real-World Evidence on Anifrolumab Versus Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Propensity-Matched Analysis of Mortality and Healthcare Utilization. Available at SSRN: https://ssrn.com/abstract=5293407 or http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.5293407
---	--	---

	Table 2. AEs, SAEs, deaths, AESIs, and EAIRs in any category during treatment and follow-up during weeks 52–216 (LTE years 2–4)* <table><tr><th></th><th colspan="2">LTE anifrolumab 300 mg (n = 257; exposure 683.5 patient-years†)</th><th colspan="2">LTE placebo (n = 112; exposure 250.3 patient-years†)</th></tr><tr><th></th><th>No. (%)</th><th>EAIR (per 100 patient-years)‡</th><th>No. (%)</th><th>EAIR (per 100 patient-years)‡</th></tr><tr><td>Any AE</td><td>226 (87.9)</td><td>33.1</td><td>94 (83.9)</td><td>37.6</td></tr><tr><td>Any SAE (including events with outcome of death)</td><td>58 (22.6)</td><td>8.5</td><td>28 (25.0)</td><td>11.2</td></tr><tr><td>Any AE with outcome of death</td><td>3 (1.2)</td><td>0.4</td><td>1 (0.9)</td><td>0.4</td></tr><tr><td>Any DAE</td><td>17 (6.6)</td><td>2.5</td><td>8 (7.1)</td><td>3.2</td></tr><tr><td>Any AE of severe intensity</td><td>43 (16.7)</td><td>6.3</td><td>13 (11.6)</td><td>5.2</td></tr><tr><td>Any AESI</td><td>75 (29.2)</td><td>11.0</td><td>24 (21.4)</td><td>9.6</td></tr><tr><td>Any AESI of non-opportunistic serious infections</td><td>25 (9.7)</td><td>3.7</td><td>9 (8.0)</td><td>3.6</td></tr><tr><td>Any AESI of herpes zoster</td><td>23 (8.9)</td><td>3.4</td><td>7 (6.3)</td><td>2.8</td></tr><tr><td>Any AESI of latent tuberculosis§</td><td>16 (6.2)</td><td>2.3</td><td>2 (1.8)</td><td>0.8</td></tr><tr><td>Any AESI of influenza</td><td>15 (5.8)</td><td>2.2</td><td>2 (1.8)</td><td>0.8</td></tr><tr><td>Any AESI of major acute cardiovascular events¶</td><td>5 (1.9)</td><td>0.7</td><td>3 (2.7)</td><td>1.2</td></tr><tr><td>Any AESI of malignancy</td><td>2 (0.8)</td><td>0.3</td><td>2 (1.8)</td><td>0.8</td></tr><tr><td>Any AESI of anaphylaxis</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Any AESI of opportunistic infections</td><td>0</td><td>0</td><td>3 (2.7)</td><td>1.2</td></tr><tr><td>Any AESI of vasculitis</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr></table> * Data presented are solely from the extension period. Only analyses of descriptive statistics were performed. AE = adverse event; SAE = serious AE; DAE = AE leading to treatment discontinuation; AESI = AE of special interest; LTE = long-term extension. † Exposure in days for each patient was calculated as: the earlier of either (i.e., date of last dose of treatment + 84 days, or date of study discontinuation) – date of first dose of treatment + 1 day. ‡ The exposure-adjusted incident rate (EAIR) per 100 patient-years was defined as the number of patients with the specific event divided by the total exposure in years × 100. The exposure time was defined as from the date of first administration of treatment to death, end of treatment + 84 days, or end of study, whichever came first. § Latent tuberculosis was defined as a positive interferon-γ release assay result. All patients were required to be tested at least annually and, in some cases, more often, depending on the result. No active cases of tuberculosis were reported. ¶ According to the cardiovascular event adjudication committee.		LTE anifrolumab 300 mg (n = 257; exposure 683.5 patient-years†)		LTE placebo (n = 112; exposure 250.3 patient-years†)			No. (%)	EAIR (per 100 patient-years)‡	No. (%)	EAIR (per 100 patient-years)‡	Any AE	226 (87.9)	33.1	94 (83.9)	37.6	Any SAE (including events with outcome of death)	58 (22.6)	8.5	28 (25.0)	11.2	Any AE with outcome of death	3 (1.2)	0.4	1 (0.9)	0.4	Any DAE	17 (6.6)	2.5	8 (7.1)	3.2	Any AE of severe intensity	43 (16.7)	6.3	13 (11.6)	5.2	Any AESI	75 (29.2)	11.0	24 (21.4)	9.6	Any AESI of non-opportunistic serious infections	25 (9.7)	3.7	9 (8.0)	3.6	Any AESI of herpes zoster	23 (8.9)	3.4	7 (6.3)	2.8	Any AESI of latent tuberculosis§	16 (6.2)	2.3	2 (1.8)	0.8	Any AESI of influenza	15 (5.8)	2.2	2 (1.8)	0.8	Any AESI of major acute cardiovascular events¶	5 (1.9)	0.7	3 (2.7)	1.2	Any AESI of malignancy	2 (0.8)	0.3	2 (1.8)	0.8	Any AESI of anaphylaxis	0	0	0	0	Any AESI of opportunistic infections	0	0	3 (2.7)	1.2	Any AESI of vasculitis	0	0	0	0
	LTE anifrolumab 300 mg (n = 257; exposure 683.5 patient-years†)		LTE placebo (n = 112; exposure 250.3 patient-years†)																																																																																			
	No. (%)	EAIR (per 100 patient-years)‡	No. (%)	EAIR (per 100 patient-years)‡																																																																																		
Any AE	226 (87.9)	33.1	94 (83.9)	37.6																																																																																		
Any SAE (including events with outcome of death)	58 (22.6)	8.5	28 (25.0)	11.2																																																																																		
Any AE with outcome of death	3 (1.2)	0.4	1 (0.9)	0.4																																																																																		
Any DAE	17 (6.6)	2.5	8 (7.1)	3.2																																																																																		
Any AE of severe intensity	43 (16.7)	6.3	13 (11.6)	5.2																																																																																		
Any AESI	75 (29.2)	11.0	24 (21.4)	9.6																																																																																		
Any AESI of non-opportunistic serious infections	25 (9.7)	3.7	9 (8.0)	3.6																																																																																		
Any AESI of herpes zoster	23 (8.9)	3.4	7 (6.3)	2.8																																																																																		
Any AESI of latent tuberculosis§	16 (6.2)	2.3	2 (1.8)	0.8																																																																																		
Any AESI of influenza	15 (5.8)	2.2	2 (1.8)	0.8																																																																																		
Any AESI of major acute cardiovascular events¶	5 (1.9)	0.7	3 (2.7)	1.2																																																																																		
Any AESI of malignancy	2 (0.8)	0.3	2 (1.8)	0.8																																																																																		
Any AESI of anaphylaxis	0	0	0	0																																																																																		
Any AESI of opportunistic infections	0	0	3 (2.7)	1.2																																																																																		
Any AESI of vasculitis	0	0	0	0																																																																																		
Astra Zeneca	Solicitamos que los % de reactivaciones por HZ se acoten a las publicaciones relacionadas con los estudios fase 2 y 3 de anifrolumab en lupus eritematoso sistémico ya que resaltan la única dosis aprobada por ficha técnica. Además, solicitamos que se incluyan los datos de anifrolumab en el largo plazo, donde se observa una disminución de dichas reactivaciones a raíz del primer año de tratamiento. Propuesta de inclusión “Recomendación 1.4”: En los pacientes con lupus eritematoso sistémico con depresión ó ideación suicida, se recomienda preferencialmente anifrolumab como terapia biológica. En este documento se recogen parte de la ficha técnica de Anifrolumab por lo que consideramos que para equidad en las comparaciones también se incluya el siguiente párrafo de la ficha técnica de Benlysta donde se recoge: En estudios controlados por vía intravenosa y subcutánea, se han notificado trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicida, incluyendo suicidios) de manera más frecuente en pacientes que recibían Benlysta (ver sección 4.8). Los médicos deben valorar el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y su estado psiquiátrico actual antes de iniciar el tratamiento con Benlysta y continuar la monitorización de los pacientes durante el tratamiento. Trastornos psiquiátricos: En ensayos clínicos de LES preautorización por vía intravenosa se notificaron acontecimientos adversos psiquiátricos graves en el 1,2 % (8/674) de los pacientes que recibían Benlysta 10 mg/kg y en el 0,4 % (3/675) de los pacientes que recibían	Alegación parcialmente aceptada. Se introduce la matización de que la incidencia máxima aportada de HZ en ECA, del 17%, hace referencia a una dosificación más alta de la aprobada, usada en el brazo de anifrolumab del ECA TULIP-LN. Pero consideramos informativos estos resultados, consistentes con un riesgo incrementado de HZ claramente establecido para anifrolumab vs placebo en todos los estudios. La información que se suministra en esta alegación respecto al efecto adverso depresión con belimumab, es matizable. De hecho, la mayor frecuencia de depresión, como efecto adverso de belimumab, es aún controvertida, incluso en el análisis de datos procedentes de los ECA. En los ECA pivotaes sí se encontró un aumento de depresión. En BLISS-76, se notificó depresión con mayor frecuencia con belimumab (6-7%) que con placebo (4%). No hubo suicidios ni intentos de suicidio en ninguno de los grupos de tratamiento durante este estudio. Este efecto no se menciona en el otro ensayo pivotal BLISS-52. En ninguno de estos dos ensayos se excluyeron pacientes con depresión. En análisis <i>post-hoc</i> de 3 ECA, se constató depresión severa en 0,8% de pacientes con belimumab versus 0,4% en placebo (dato reportado en la FT (Drug Label) de la FDA (https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=2fa3c528-1777-																																																																																				

	placebo. Se notificó depresión grave en el 0,6 % (4/674) de los pacientes que recibían Benlysta 10 mg/kg y en el 0,3 % (2/675) de los pacientes que recibían placebo. Hubo dos suicidios en los pacientes tratados con Benlysta (incluyendo uno que recibía 1 mg/kg de Benlysta)."	4628-8a55-a69dae2381a3, ultima consulta 23 junio 2025). Además, el ECA de seguridad BASE, que no excluyó pacientes con historia de depresión, también mostró una diferencia significativa del 0.3% (IC95%: 0.02% - 0.58%) en incidencia de depresión, sin diferencias en "suicidality" (usando C-SSRS): 0.26 (-0,44 a 0.96). En cuanto a la transcendencia clínica, el porcentaje de depresión con belimumab fue de 0,35% (7 de 2000), suspendiéndose el tratamiento por depresión en 2 de 2002 pacientes, sin identificarse muertes por depresión durante el ensayo (Sheikh et al 2021). Sin embargo, en el ECA con belimumab sc, la dosificación más empleada en la actualidad, no se apreciaron diferencias en depresión, depresión grave, ideación suicida, o conducta suicida, entre belimumab y placebo (Stohl et al 2017). Adicionalmente, un metaanálisis de 11 ECA, incluyendo un total de 8.824 pacientes con 5552 pacientes-año tratados con belimumab, no informa de un aumento de riesgo de patología psiquiátrica, comparando con los brazos placebo (OR 0,89; IC95% 0.64 to 1.23) ni de mortalidad por cualquier causa. El análisis de subgrupos de trastornos psiquiátricos tampoco reveló incrementos de riesgo de trastornos psiquiátricos graves (OR 1,15; IC95%: 0,77 a 1,70), trastornos psiquiátricos no graves (OR 0,83; IC 95%: 0,60 a 1,16), ideación o conducta suicida (OR 0,87; IC 95%: 0,57 a 1,33) y depresión (OR 1,29; IC 95%: 0,90 a 1,85). El análisis secundario restringido a la dosis iv de belimumab aprobada de 10 mg/kg arrojó resultados similares. Estos resultados han sido replicados en otro metaanálisis, que analiza todos los efectos adversos recogidos en 1621 pacientes, incluidos 9 ECAs, involucrando 7.974 pacientes (Ying Xu et al 2022). En lo que concierne a "<i>real world evidence</i>", existen datos de farmacovigilancia con reportes de depresión severa en pacientes recibiendo belimumab. El Sistema de farmacovigilancia de la FDA (FAERS) sugiere una asociación con el efecto adverso "depressive" (Mingming Li 2024). Sin embargo, esto no ha conducido a un <i>warning</i> en cuanto a considerar riesgo de depresión o historia de depresión a la hora de indicar el tratamiento con belimumab: lo que si aconsejan es considerar riesgo /beneficio en caso de desarrollo de síntomas depresivos durante el tratamiento con belimumab (https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=2fa3c528-1777-4628-8a55-a69dae2381a3, ultima consulta 23 junio 2025). Por otra parte, datos procedentes del sistema de fármaco-vigilancia de la OMS (VigiBase) sugieren mayor incidencia de depresión e ideación suicida con belimumab versus otros monoclonales usados para cualquier enfermedad, pero dado la alta frecuencia de
--	---	---

			depresión en LES, estos datos pueden contener sesgos (Minnema et al 2019). No tenemos constancia de que se haya comunicado este efecto adverso en pacientes tratados con anifrolumab, que por otra parte no sería esperable, dado el mecanismo de acción del fármaco. Dada la alta frecuencia de depresión en pacientes con LES (se estima en un 30-40% de los pacientes), la escasa información respecto a factores de riesgo de depresión en LES, la evidencia limitada y la propia experiencia clínica, el GE ha visto no conveniente hacer una recomendación sugiriendo no usar belimumab en pacientes con historia de depresión. Esto no quiere decir que el GE no considere importante una vigilancia neuropsiquiátrica estrecha de los pacientes con LES bajo tratamiento con belimumab, particularmente en pacientes con historia de depresión grave. Por último, el GE aprecia la sugerencia de subrecomendación, pero debe señalar que esa es labor exclusiva del GE. No obstante, se acepta la sugerencia de dejar constancia de las precauciones necesarias en referencia a la depresión en pacientes sometidos a tratamiento con belimumab. Por tanto, se modifican las consideraciones de monitorización y gestión de riesgos en torno a las recomendaciones, añadiendo en la página 20: "Los pacientes con belimumab deberán ser monitorizados respecto a la aparición de síntomas depresivos". Xie W, Huang H, Zhan S, Zhang Z. Risk of psychiatric disorders and all-cause mortality with belimumab therapy in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Lupus Sci Med</i>. 2021 Oct;8(1):e000534. doi: 10.1136/lupus-2021-000534. PMID: 34697129; PMCID: PMC8547509. Xu Y, Xu JW, Wang YJ, Tung TH, Chien CW. Belimumab combined with standard therapy does not increase adverse effects compared with a control treatment: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Int Immunopharmacol</i>. 2022 Aug;109:108811. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108811. Epub 2022 May 2. PMID: 35512563. Li M, Zheng Z, Li J, Wang C, You R. Examining the safety of belimumab, especially in children: an analysis of real-world pharmacovigilance data from the US FDA adverse event reporting system (FAERS) database. <i>Expert Opin Drug Saf</i>. 2024 Nov 21:1-10. doi: 10.1080/14740338.2024.2430302. Epub ahead of print. PMID: 39558818. Minnema LA, Giezen TJ, Souverein PC, Egberts TCG, Leufkens HGM, Gardarsdottir H. Exploring the Association between Monoclonal Antibodies and Depression and Suicidal Ideation and Behavior: A VigiBase Study. <i>Drug Saf</i>. 2019 Jul;42(7):887-895. doi: 10.1007/s40264-018-00789-9. PMID: 30617497; PMCID: PMC6581921.
--	--	--	---

Astra Zeneca	Equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación (página 30). 1. “El coste asociado al uso de anifrolumab puede ser mayor que el de otros tratamientos” 2. “Otro factor a tener en cuenta es que belimumab dispone de administración subcutánea, por lo que el paciente se lo puede autoadministrar en domicilio, reduciendo costes con respecto a un tratamiento intravenoso de dispensación hospitalaria.” 3. “El tratamiento para la afectación articular y cutánea en el LES podría ser generalmente aceptado por los pacientes y los prescriptores, ya que se trata de fármacos con indicación en ficha técnica basada en los diferentes ensayos clínicos realizados, con perfil de seguridad aceptable y conocido, si bien con menos datos en el caso de	Consideramos que cualquier contenido de carácter económico debe ser eliminado ya que no aplica en este documento. Se debería limitar a resultados científicos por ser unas recomendaciones clínicas y deben estar basadas puramente en hechos científicos de eficacia y seguridad. Además, para el análisis económico deberían tenerse en cuenta diversas fuentes de información que incluye a otros departamentos pertenecientes a la administración pública. Afirmaciones como la de abajo carecen de solidez y no son objetivas. El comienzo del texto con la frase “El coste asociado al uso de anifrolumab puede ser mayor que el de otros tratamientos” induce un sesgo en las recomendaciones y poca equidad en la comparación ya que no se detallan los motivos para esta afirmación. Es por ello que sugerimos que se elimine o sustituyan por: 1. “El coste de adquisición de anifrolumab puede ser menor que el coste de otros tratamientos independientemente de la vía de administración.” 1.1 Añadiría la siguiente frase “El coste asociado al uso de anifrolumab, teniendo en cuenta el coste de adquisición y administración, es menor que el de otros tratamientos con la misma vía de administración” Justificación: un paciente con anifrolumab necesita 30 min de perfusión mientras que belimumab son 60 min, por lo que el coste de administración es mayor en belimumab IV. En administración SC, belimumab SC es un -2% vs anifrolumab IV. Teniendo en cuenta el uso de belimumab en el mercado (80% SC y 20% IV) belimumab es un +5% en año de inducción y +3% en mantenimiento vs anifrolumab IV. 1.2 Añadiría la siguiente frase: “Anifrolumab, administrado por vía intravenosa, permite una supervisión clínica directa, optimiza la adherencia y garantiza un mayor control de la seguridad, lo que puede traducirse en una mayor eficacia y reducción de complicaciones a largo plazo en comparación con la autoadministración subcutánea de otros tratamientos.” https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8439384/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28405158/ 1.3 Añadiría la siguiente frase “Ante la próxima aprobación por parte de la EMA de la formulación subcutánea de anifrolumab, se estima que anifrolumab sea la terapia más sostenible y eficiente para el SNS combinando eficacia, seguridad y optimización de recursos, teniendo en cuenta los costes directos, independientemente de la vía de administración”. <u>Justificación:</u> próximamente se recibirá la aprobación EMA de la nueva presentación SC donde belimumab SC sería un +3% más caro que anifrolumab SC asumiendo el mismo CTA que anifrolumab IV, siendo la alternativa más eficiente para el SNS con la misma vía administración. 4. “El tratamiento con anifrolumab para las manifestaciones articulares y cutáneas del LES es generalmente aceptado por pacientes y prescriptores, ya que cuenta con indicación en ficha técnica respaldada por ensayos clínicos rigurosos y un perfil de seguridad bien	Alegación parcialmente aceptada. Aun cuando no corresponde a AZ determinar el contenido del documento, entendemos que la afirmación proviene del desconocimiento de la metodología utilizada (la de mayor aceptación internacional, adoptada por organismos como NICE, ACR, OMS o Guía Salud, entre más de 100 instituciones de primer orden) en la que la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones están separadas, y se tienen en cuenta, además de la evidencia sobre eficacia y seguridad y su calidad/certeza, otros factores como el balance beneficios/riesgos-inconvenientes, los valores y preferencias de los pacientes o los recursos (costes) implicados, y consideraciones de carácter ético como la equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación de las intervenciones o recomendaciones. Estas consideraciones pueden provenir de la evidencia y también del criterio y la experiencia clínica del grupo experto elaborador de las recomendaciones. No obstante, tras valorar el sentido de la alegación, y para mayor claridad, se transforma el comienzo del párrafo como sigue (página 31): "El GE resalta la necesidad de tener en cuenta los costes comparativos de adquisición de los fármacos incluidos en estas recomendaciones, así como los derivados del uso de recursos hospitalarios, a la hora de tomar las decisiones terapéuticas." Por otro lado, el grupo elaborador determina que no procede tener en consideración lo que pueda suceder en el futuro ni especular acerca de los precios-reembolso de los fármacos por aprobar o comparaciones entre anifrolumab y belimumab cuando las circunstancias cambien, basadas en las mismas especulaciones. Por último, la sugerencia de excluir rituximab de estas recomendaciones por el hecho de que no esté aprobado en ficha técnica o por la ausencia de ECA que sustenten su eficacia no es aceptada (la recomendación ya considera esto al ser de "buena práctica clínica"). Rituximab es un fármaco de uso habitual en LES, con amplia evidencia en estudios observacionales en "vida real", que se viene incluyendo y posicionando sistemáticamente en todas y cada una de las guías o recomendaciones de expertos, como es el caso de la actualización de recomendaciones EULAR 2023. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. (2013). Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación (1ª Ed. en español). P.A Orrego & M.X. Rojas
----------------------------	--	---	--

	anifrolumab, por su más reciente desarrollo clínico, aprobación y comercialización.” 4. “En el caso de rituximab, el GE considera que es una intervención probablemente aceptada por los pacientes y prescriptores ya que a pesar de que no existan ensayos clínicos favorables, se trata de un fármaco avalado por la experiencia positiva en vida real en el LES y con evidencia en otros procesos inmunomediados que guardan muchas similitudes con esta enfermedad, como la trombocitopenia autoinmune idiopática”	establecido; pese a su más reciente aprobación, sus datos de eficacia y tolerabilidad igualan a los de los tratamientos consolidados. 5. No habría que incluir rituximab dentro del documento ya que no solo no cuenta con los ensayos clínicos como el resto de las alternativas, sino que no cuenta con la indicación aprobada ni a nivel europeo ni nacional. 1. Epstein RS. Payer Perspectives on Intravenous versus Subcutaneous Administration of Drugs. Clinicoecon Outcomes Res. 2021 Sep 10;13:801-807. doi: 10.2147/CEOR.S317687. PMID: 34531668; PMCID: PMC8439384. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8439384/ 2. Bolge SC, Eldridge HM, Lofland JH, Ravin C, Hart PJ, Ingham MP. Patient experience with intravenous biologic therapies for ankylosing spondylitis, Crohn's disease, psoriatic arthritis, psoriasis, rheumatoid arthritis, and ulcerative colitis. Patient Prefer Adherence. 2017 Mar 28;11:661-669. doi: 10.2147/PPA.S121032. PMID: 28405158; PMCID: PMC5378465. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28405158/ 3. https://www.astrazenecaclinicaltrials.com/study/D3465C00001/D30	(Trans.) Mar 2017. Publicación Original: http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, Boletis J, Bruce IN, Cervera R, Doria A, Dörner T, Furie RA, Gladman DD, Houssiau FA, Inês LS, Jayne D, Kouloumas M, Kovács L, Mok CC, Morand EF, Moroni G, Mosca M, Mucke J, Mukhtyar CB, Nagy G, Navarra S, Parodis I, Pego-Reigosa JM, Petri M, Pons-Estel BA, Schneider M, Smolen JS, Svenungsson E, Tanaka Y, Tektonidou MG, Teng YO, Tincani A, Vital EM, van Vollenhoven RF, Wincup C, Bertsias G, Boumpas DT. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. Ann Rheum Dis. 2024 Jan 2;83(1):15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762. PMID: 37827694
Astra Zeneca	Recomendaciones / Justificación detallada / Anifrolumab / Otras consideraciones	A lo largo del texto de estas recomendaciones existe un desbalance en el contenido científico seleccionado que se aporta con Belimumab y Anifrolumab y que induce a un sesgo en la comparación entre ambos fármacos. A continuación, se detallan estos casos: 1.Recomendaciones / Justificación detallada / Anifrolumab / Otras consideraciones (página 28). Por equidad y rigurosidad en la comparación para todos los tratamientos, se solicita se adjunte también el texto relacionado con el posicionamiento de Anifrolumab de las guías EULAR 2023 en el apartado de otras consideraciones de Anifrolumab en la página 28 al igual que se ha hecho con el fármaco belimumab en la página 23 ya que le aplica el mismo posicionamiento según estas guías: “Anifrolumab recibió la aprobación de la FDA en 2021 para el tratamiento del lupus sistémico moderado/grave en pacientes mayores de 18 años (referencia 63). La	Alegación no aceptada. El GE no considera que haya sesgo y por tanto sea necesario hacer cambios. La inclusión de más datos no directamente relacionados con los desenlaces evaluados no va a suponer un cambio en las recomendaciones redactadas por el GE.

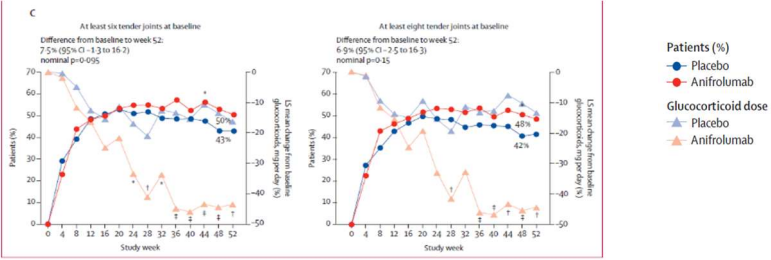
		actualización de las recomendaciones EULAR para el manejo de LES posicionan a anifrolumab como un fármaco a utilizar en pacientes con LES sin afectación renal (7). Asimismo, según estas recomendaciones, en pacientes seleccionados con LES moderado/severo y/o tratamiento crónico con GC con imposibilidad de disminuir dosis, podría iniciarse de forma temprana asociado o no a otros fármacos inmunosupresores.” 2. Recomendaciones / Justificación detallada / Anifrolumab / Resumen de la evidencia referente a Anifrolumab (página 27) Añadir tiempos de respuesta del fármaco en ECA al igual que se hace con otros tratamientos en estas mismas recomendaciones: “En el balance de los efectos, los resultados provenientes de la evidencia identificada muestran que el tratamiento con anifrolumab mejora la respuesta clínica BICLA (OR 2,25 IC95% [1,72 a 2,95]) desde la semana 4 y estadísticamente significativa desde la semana 8 mantenida hasta la 52. Consigue una reducción significativa de los pacientes que logran bajar la dosis de prednisona a ≤ 10 mg/día (RR 1,46 IC95% [1,16 a 1,84]). Además, parece tener efecto en la respuesta clínica SRI4 (OR 1,91 IC95% [1,11 a 3,28]). Sin embargo, no parece tener un efecto claro sobre la fatiga o el componente físico y mental del SF36, ni sobre la aparición de brotes. En cuanto a los efectos indeseados, no parece aumentar el riesgo de eventos adversos graves, tampoco a largo plazo (4 años), pero sí aumentar el riesgo de herpes zoster (RR 3,30 IC95% [1,57 a 6,5]; 4 más por 100 (de 1 más a 10 más)), aunque la incidencia no es alta en todo caso, y de las infecciones del tracto respiratorio superior.”	
Astra Zeneca		3. Recomendaciones / Justificación detallada / Anifrolumab / Aspectos relacionados con la seguridad de Anifrolumab (página 28). Se solicita se homogenicen en las evaluaciones de todos los fármacos la información a incluir. En el apartado en el que se eleva esta alegación se expone “Hay que indicar que excluyeron a los pacientes con NL y LES neuropsiquiátrico, inmunodeficiencias primarias, esplenectomía y serologías positivas para VIH, VHB, VHC, VPH y pacientes con antecedentes de herpes grave [HZ diseminado que afecte a ≥ 3 dermatomas, encefalitis herpética, herpes oftálmico o HZ recurrente (2 episodios en 2 años)]. Asimismo, se excluyen pacientes con historia reciente de infecciones oportunistas o infección crónica (osteomielitis, bronquiectasias). “que corresponden a los criterios de exclusión de los ECA. Se solicita por homogeneidad en el contenido científico se considere la inclusión en todos los tratamientos evaluados en estas recomendaciones los criterios de exclusión de los estudios o se elimine de esta sección en la página 28 al poder llevar a una interpretación errónea. 4. Se hace referencia a FT de Anifrolumab de las reacciones adversas, pero no de Belimumab “Las reacciones por hipersensibilidad al fármaco fueron frecuentes durante las primeras 6	3. Alegación aceptada. El GE considera que no se da exactamente el caso que se describe en la alegación, pero entiende que pueden producirse confusiones. Por tanto, se retiran del texto los criterios de exclusión salvo los referentes a riesgo de infección grave por herpes zoster, como son herpes zoster previos, ya que es un dato informativo para poder interpretar adecuadamente los datos de incidencia de herpes zoster registrados durante los ECA del programa TULIP. No hay constancia de que estos pacientes fueran excluidos de los ensayos pivotaes de belimumab (BLISS 52 y BLISS 76). 4. Alegación aceptada. Se introduce una frase similar en el apartado de seguridad de belimumab, quedando patente que ambos biológicos, administrados iv, pueden considerarse bien tolerados y que la ruta sc de belimumab muestra menos incidencia de reacciones adversas tras la administración. Además, se introduce una matización de que la incidencia máxima reportada de HZ en ECA del 17%, hace referencia a una dosificación más alta de la aprobada,

	infusiones; en la mayoría de los casos fueron leve-moderadas y no requirieron su suspensión.” (página 28). En el caso de Belimumab según ficha técnica: “Reacciones sistémicas relacionadas con la perfusión o inyección y reacciones de hipersensibilidad: Estas reacciones fueron observadas generalmente el día de la administración, pero las reacciones de hipersensibilidad aguda se pueden producir también varios días después de la administración. Los pacientes con antecedentes de alergias a múltiples medicamentos o con reacciones de hipersensibilidad significativa pueden tener un mayor riesgo. La incidencia de reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad tras la administración intravenosa ocurridas durante los 3 días posteriores a la perfusión fue del 12 % en el grupo que recibió Benlysta y del 10 % en el grupo que recibió placebo, de los que el 1,2 % y 0,3 %, respectivamente, requirieron interrupción permanente del tratamiento. La incidencia de reacciones sistémicas posinyección y de reacciones de hipersensibilidad que se produjeron en los 3 días siguientes a la administración subcutánea fue del 7 % en el grupo que recibió Benlysta y del 9 % en el grupo que recibió placebo. Se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas con Benlysta administrado por vía subcutánea y que requirieron interrupción permanente del tratamiento en el 0,2 % de los pacientes que recibieron Benlysta y en ningún paciente que recibió placebo.” 1. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. New England journal of medicine. 2020;382(3):211-21. 2. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. Annals of the rheumatic diseases. 2023. 3. Bruce IN, van Vollenhoven RF, Psachoulia K, et al. Time to onset of clinical response to anifrolumab in patients with SLE: pooled data from the phase III TULIP-1 and TULIP-2 trials. Lupus Science & Medicine 2023;10:e000761. doi:10.1136/ lupus-2022-000761 4. Morand EF, Furie R, Tanaka Y et al (2020) Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. NEngl JMed382:211–221 5. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/111700004/FT_111700004.html 6. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211623001/FT_1211623001.html	usada en uno de los brazos de pacientes tratados con anifrolumab en el ECA TULIP-LN (página 28). Pero consideramos informativos estos datos, ya que refuerzan la idea de una relación ""dosis-efecto adverso"" y es una dosis que se está evaluando para tratamiento de la nefritis lúpica (de hecho, en el subgrupo de dosis intensificada del TULIP-LN resultó eficaz y es la dosis empleada en el ECA, el estudio IRIS, fase III anifrolumab vs placebo en marcha. (https://clinicaltrials.gov/study/NCT05138133) Wallace DJ, Navarra S, Petri MA, Gallacher A, Thomas M, Furie R, Levy RA, van Vollenhoven RF, Cooper S, Zhong ZJ, Freimuth W, Cervera R; BLISS-52 and -76, and LBSL02 Study Groups. Safety profile of belimumab: pooled data from placebo-controlled phase 2 and 3 studies in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2013 Feb;22(2):144-54. doi: 10.1177/0961203312469259. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23213069. Sheikh SZ, Scheinberg MA, Wei JC, Tegzova D, Stohl W, de Toledo RA, Mucenic T, Banfi MRA, Maksimowicz-McKinnon K, Abud-Mendoza C, Navarra S, Garcia M, Garcia-De La Torre I, Ros JO, Levy RA, Bass DL, Terrés JR, Punwaney R, Harris J, Nami A, Pierce A, Thorneoloe KS, Ji B, Roth DA. Mortality and adverse events of special interest with intravenous belimumab for adults with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (BASE): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 4 trial. Lancet Rheumatol. 2021 Feb;3(2):e122-e130. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30355-6. Epub 2020 Dec 15. PMID: 38279368.
Astra Zeneca	5. Recomendaciones / Justificación detallada/Anifrolumab/ Resumen de la evidencia referente a anifrolumab (página 27) Durante el apartado arriba expuesto aparece el siguiente texto: “Además, parece tener efecto en la respuesta clínica SRI4 (OR 1,91 IC95% [1,11 a 3,28]). Sin embargo, no parece	5. Alegación parcialmente aceptada Se añade el siguiente comentario sugerido sobre el efecto en el estudio post hoc de brotes lúpicos en la página 28 de texto: "Anifrolumab no ha demostrado un

		tener un efecto claro sobre la fatiga o el componente físico y mental del SF36, ni sobre la aparición de brotes”. Solicitamos se tenga en cuenta para estas recomendaciones el análisis post-hoc de los estudios públicos en el artículo de Furie et al., 2021. Dentro de estas recomendaciones si se contempla en algunos casos, que a pesar de que de manera aislada en los estudios pivótales no se alcanza la significancia estadística para determinados fármacos si se tiene en cuentas los estudios post-hoc de población agrupada de los fase 3 (véase página 23 con belimumab). Se solicita se incluya la siguiente información: Aunque no existen EC con anifrolumab cuyo objetivo primario sea reducir el riesgo de brote lúpico y los ECA evaluados aisladamente informan de una falta de efecto de este tratamiento sobre el riesgo de brote, un análisis pool de los ensayos TULIP-I y TULIP-II informan de una reducción de brotes en el brazo de Anifrolumab comparado con el brazo de placebo (Furie et al. 2021). Según el subanálisis de Furie et al. 2021 en comparación con placebo (n=366), anifrolumab (n=360) se asoció con tasas de brotes anualizados más bajas (cociente de tasas 0,75, intervalo de confianza del 95 % [IC] 0,60-0,95), un tiempo mayor hasta el primer brote (cociente de riesgos instantáneos 0,70, IC del 95 % 0,55-0,89) y menos pacientes con más de 1 brote (diferencia _9,3 %, IC del 95 % _16,3 a _2,3), así como brotes en dominios orgánicos comúnmente activos al inicio (musculoesquelético, mucocutáneo). Furie et al., Anifrolumab reduces flare rates in patients with moderate to severe systemic lupus erythematosus. Lupus 2021, Vol. 30(8) 1254–1263 6. Queremos también resaltar la importancia de evitar palabras o comentarios subjetivos y que se limite la redacción a una redacción basada en hechos científicos objetivos y se elimine cualquier aportación semántica subjetiva.	efecto claro sobre la aparición de brotes, aunque un análisis pool de los ensayos TULIP-I y TULIP-II informa de una posible reducción de brotes en el brazo de anifrolumab (Furie et al. 2021).” Aun valorándolas, no se aceptan las sugerencias literales de redacción. El GE recuerda que la reducción de cualquier sección del documento es competencia exclusiva del propio GE. 6. Alegación parcialmente aceptada. La valoración del significado de los datos es lícita en el documento para indicar situaciones en las existe incertidumbre alrededor del estimador de resultado. En cualquier caso, se hará un ulterior esfuerzo por utilizar el lenguaje de la forma más precisa posible.
Astra Zeneca	10.2 De la evidencia a la decisión (EtD) en LES no renal / 1a. En los pacientes con lupus eritematoso sistémico no renal ¿Cuál es el efecto de las terapias biológicas? / Anifrolumab / Progresión del daño orgánico (página 49)	Consideramos que los datos científicos y la evidencia expuesta es escasa y con poca información detallada, principalmente si se compara con otros tratamientos recogidos en estas guías (véase página 46) donde se hace una profundización más exhaustiva de los datos científicos existentes en este apartado. Es por ello que solicitamos se amplie la información científica en Anifrolumab en este apartado de daño orgánico: Se sugiere el siguiente texto: Progresión daño orgánico - Índice de Daño del Sistema (SDI): Durante el estudio de extensión (3 años) de Kalunian et al. 2023 (65), la puntuación media global de SDI se mantuvo estable en ambos grupos. Adicionalmente, un estudio retrospectivo, comparativo y publicado recientemente (Touma et al., 2025) (75), analizó 354 pacientes con lupus provenientes de los ensayos clínicos TULIP, tratados con anifrolumab y 561 pacientes tratados con el estándar de cuidado (SOC) en el grupo control procedente de la cohorte prospectiva de Toronto. Mediante ajuste con <i>propensity score</i> para el desarrollo de daño orgánico, se evidenció que los pacientes tratados con anifrolumab tuvieron una reducción media de	Alegación no aceptada El GE considera que la alegación es subjetiva, no se presenta con soporte argumental suficiente. Se valora las sugerencias de redacción, sin embargo, se recuerda que la redacción de cualquier sección del documento es competencia exclusiva del GE."

		0,416 puntos en el SDI en comparación con el grupo control (IC 95%: -0,582 a -0,249; $p < 0,001$). Además, a las 208 semanas de seguimiento, el riesgo de presentar un aumento en la puntuación del SDI fue un 59,9% menor en el grupo de anifrolumab respecto al grupo control.”	
Astra Zeneca	1.Recomendación 3 a.Recomendación 3: En pacientes con lupus eritematoso sistémico no renal y actividad cutánea a pesar de la terapia estándar, se recomienda la utilización de terapia biológica con anifrolumab o belimumab. (Recomendación fuerte a favor). b.Recomendación 3.1: En casos de actividad cutánea grave, o en presencia de daño cutáneo coexistente o en localizaciones especiales (por ejemplo, facial), considerar preferentemente anifrolumab. (Recomendación de BPC). 2.Recomendaciones/justificación detallada/anifrolumab/dominio mucocutáneo y articular/pág 27	"DOMINIO CUTÁNEO 1. Se solicita el cambio en la recomendación 3 a: preferentemente anifrolumab (Recomendación fuerte a favor) Anifrolumab es el único que ha demostrado eficacia rápida y significativa en el dominio mucocutáneo en los pacientes con LES, medido por respuesta CLASI (herramienta elegida para la evaluación en estas recomendaciones). “El índice elegido para la RS que sustenta estas recomendaciones ha sido el CLASI” (Página 18) Anifrolumab ha evaluado la respuesta en el dominio mucocutáneo evaluado por CLASI, además de los dominios SLEDAI y BILAG en análisis post hoc de los ensayos clínicos aleatorizados MUSE, TULIP 1 y 2. Ya que se ha tenido en cuenta para estas recomendaciones, la respuesta medida por CLASI, anifrolumab es el único en demostrar con evidencia de alta calidad objetivada en 3 ensayos clínicos una mejoría significativa y rápida del dominio mucocutáneo medido por CLASI (una herramienta validada para evaluar la afectación cutánea) , a las 12 semanas con un OR 2,70 y a la semana 52 con un RR 2,24, como también lo indica el grupo de expertos en la página 27 de las recomendaciones. Esta evidencia de calidad alta se resume en la página 56 de las recomendaciones. No siendo así los estudios de belimumab, donde la valoración medida por CLASI, se trata de 4 estudios observacionales que incluyen lupus cutáneo con o sin lupus eritematoso sistémico (se incluye información también de lupus eritematoso cutáneo, sin afectación sistémica) como lo indica el metaanálisis de Kneeland et al. 2023. En concreto, los estudios cuya valoración es medida por CLASI son de calidad baja como se indica en las recomendaciones (página 54 y 55) Adicionalmente, existe evidencia de la rapidez de acción de anifrolumab en el dominio mucocutáneo, que además ha sido reflejado por el grupo de expertos en las recomendaciones (Página 19). Como lo indica el subanálisis de Morand et al 2020. Material suplementario, evidencia a la semana 12 del estudio, una diferencia de 24.0 en el porcentaje de pacientes respondedores con un 50% o más de reducción en el CLASI A desde basal, siendo esta diferencia estadísticamente superior en los pacientes tratados con anifrolumab vs placebo. Y si se evalúa la respuesta en el dominio mucocutáneo medido por BILAG o SLEDAI-2K, la diferencia es estadísticamente significativa desde la semana 4 y 12 respectivamente, como se indica en la publicación de Morand et al. 2022.	DOMINIO CUTANEO Alegación no aceptada. El hecho de que belimumab no tenga evidencia sustentada en ECA usando CLASI como herramienta de evaluación y definición de respuesta no significa que no tenga evidencia de eficacia en el dominio cutáneo, procedente del análisis de los dominios cutáneos de los índices globales, aunque puedan ser menos sensibles para detectar cambios, o de otros diseños de estudios en los que se evaluó CLASI y en los que la calidad de sus resultados fue evaluada y tenida en cuenta para el establecimiento de la fuerza de las recomendaciones. Los estudios observacionales que se aportan en estas alegaciones (Tani et al, 26 pacientes con LES, de los cuales 19 tenían afectación cutánea, y Kanbar et al con 20 pacientes) efectivamente muestran un efecto rápido de anifrolumab en mejoría del CLASI, en consonancia con los datos del ECA TULIP 2 de Morand et al 2020, que también parecen sugerirlo. Sin embargo, los datos que se comentan de ese ECA en la alegación no son del todo exactos en lo referente a la respuesta medida por CLASI. En la gráfica de la fig. S3 del material suplementario (pag. 49) puede apreciarse, al comparar el efecto de anifrolumab con placebo en reducción de > 50% de CLASI-A, que los IC se solapan en todos los puntos temporales de medición del estudio. El resto de estudios observacionales que se aportan son series pequeñas de pacientes (entre 2 y 18 pacientes) con lupus cutáneo ((10 de 11), con resultados favorables interesantes, fundamentalmente en lupus cutáneo crónico, que es el lupus cutáneo que más se asocia a cicatriz (daño). <u>Estos datos van en la línea de nuestra recomendación preferente de anifrolumab en presencia de daño (Recomendación 3.1).</u> El consenso de expertos de manejo de manifestaciones raras del LES (Arnaud et al 2025), que se cita en las alegaciones, publicado después de concluir la redacción de este documento de recomendaciones, recomienda anifrolumab para el

3.Recomendación 6-9 / Justificación detallada / Anifrolumab (página 34 y 35)	Si se trata de estudios observacionales en vida real, Tani et al. 2024, demuestran en una cohorte de 26 pacientes con LES y afectación cutánea, una disminución estadísticamente significativa del índice CLASI basal medio 12, a un CLASI medio de 4 tras solo 1 infusión de anifrolumab (4 semanas). Kanbar et al. 2025, también demuestran en una cohorte de 20 pacientes con LES y afectación cutánea, una reducción significativa del CLASI al inicio de anifrolumab (media de 8) con disminución significativas en el índice: 50% al mes 1 (p = 0.0027), y 100% al mes 5 (p = 0.0003). Además, de otras series de casos publicados en la literatura. Esta evidencia está respaldada por las recomendaciones de tratamiento para LES EULAR 2023: El tratamiento de la enfermedad cutánea activa debe incluir agentes tópicos (glucocorticoides, inhibidores de la calcineurina) (2b/B), antimaláricos (hidroxicloroquina, cloroquina) (1a/A) y/o sistémica glucocorticoides (4/C), según sea necesario, con anifrolumab con evidencia 1a/A. vs el resto de inmunosupresores con menor evidencia: belimumab (1a/B), methotrexate (1b/B), or mycophenolate (4/C), El tiempo de respuesta en el dominio mucocutáneo para belimumab, en el metanálisis basado en estudios observacionales de Kneeland et al. 2023, (no ensayos clínicos aleatorizados y sin especificar respuesta medida por SLEDAI2K, BILAG o CLASI), es de 20 semanas. 2. Se solicita el cambio de la recomendación 3.1 a: considerar preferentemente anifrolumab. (Recomendación fuerte a favor)" Existe evidencia científica de calidad que soporta la recomendación fuerte a favor: • Las recomendaciones de tratamiento EULAR 2023, objetivan con una recomendación de alta calidad 1a/A, el uso preferente de anifrolumab en casos de afectación cutánea grave. • Existen múltiples reportes y series de casos en la literatura, como anteriormente mencionado, siendo éstos, casos graves, refractarios con daño orgánico establecido o en localizaciones especiales, que han respondido favorablemente al tratamiento de anifrolumab. • Además de numerosas publicaciones de reportes de casos donde se evidencia la regresión del daño cutáneo establecido y/o actividad cutánea grave y refractaria señalando aquí la experiencia española Viedma-Martinez M, et al. 2025 y el recientemente publicado ERN ReCONNET–SLICC–SLEuro expert consensus on the therapeutic management of rare systemic lupus erythematosus manifestations. Arnaud et al 2025. Donde se recomienda para el manejo de la paniculitis lúpica, además de los glucocorticoides, el uso de anifrolumab.	tratamiento de la paniculitis lúpica, una manifestación cutánea grave del LES, <u>ya contemplada en nuestra recomendación preferencial 3.1.</u> El GE considera que anifrolumab podría ser más rápido en alcanzar respuesta cutánea y probablemente sea más eficaz, al menos en determinadas manifestaciones cutáneas, <u>y así lo reconoce la redacción de la Recomendación 3.1.</u> Un cambio en la recomendación como el que se propone no estaría justificado. El GE entiende ajustado y suficiente que se señalen una serie de circunstancias en las que se debería considerar preferencialmente el uso de anifrolumab en lugar de belimumab. Por otra parte conviene puntualizar que, aunque los expertos de EULAR-2023 otorgan mayor nivel de evidencia a anifrolumab en enfermedad cutánea, aspecto que comparte el GE, no definen la preferencia que se apunta en esta alegación; textualmente la R.5 reza: "<i>Treatment of active skin disease should include topical agents (glucocorticoids, calcineurin inhibitors) (2b/B), antimalarials (hydroxychloroquine, chloroquine) (1a/A), and/or systemic glucocorticoids (4/C) as needed, with methotrexate (1b/B), mycophenolate (4/C), anifrolumab (1a/A), or belimumab (1a/B) considered as second-line therapy.</i>" En cualquier caso, nuevamente se recuerda que estas recomendaciones no tienen necesariamente que estar completamente alineadas con las recomendaciones EULAR u otras. Arnaud L, et al ; European Reference Network on Rare and Complex Connective Tissue and Musculoskeletal, Diseases; Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics group; European Lupus Society rare systemic lupus erythematosus taskforce member panel. ERN ReCONNET–SLICC–SLEuro expert consensus on the therapeutic management of rare systemic lupus erythematosus manifestations. Lancet Rheumatol. 2025 Jul;7(7):e505-e518. doi: 10.1016/S2665-9913(25)00063-3. Epub 2025 May 23. PMID: 40418946.
---	--	---

Astra Zeneca	DOMINIO ARTICULAR Añadido al párrafo de evidencia articular con anifrolumab y en base al artículo de la referencia 77, Morand EF et al. Lancet 2022. Consideramos importante que se haga referencia a la mejoría del compromiso articular asociada a la disminución significativa de la dosis de esteroides. Cabe destacar que los pacientes tratados con anifrolumab que presentaban al menos seis u ocho articulaciones sensibles o hinchadas al inicio del estudio lograron reducciones significativamente mayores y sostenidas en las dosis de glucocorticoides a lo largo de múltiples puntos temporales durante el ensayo, en comparación con el grupo placebo. Este hallazgo subraya el potencial de anifrolumab para controlar la actividad articular disminuyendo de manera sustancial la necesidad de glucocorticoides, un objetivo terapéutico clave en el manejo de pacientes con enfermedad articular activa y relevante para la reducción de la toxicidad asociada al uso prolongado de estos fármacos. 	DOMINIO ARTICULAR El GE observa que la inclusión de esos datos no hace justicia al efecto favorable de anifrolumab sobre el dominio articular. Las diferencias no son estadísticamente significativas en la gráfica mostrada, donde sí se aprecian, sin embargo, las diferencias en términos de reducción de dosis de GC entre anifrolumab y placebo. Sin embargo, en otra gráfica del mismo análisis pool (TULIP 1 y TULIP 2) post-hoc de Morand et al (Lancet Rheumatology 2022), donde se analiza solo diferencias en los dominios musculoesqueléticos del SLEDAI-2k en el grupo completo, éstas sí resultaron estadísticamente significativas a favor de anifrolumab (Delta 8,5; IC95%: 1,1 a 15,8; p=0,025).
Astra Zeneca	NEFRITIS LUPICA 1) Solicitamos la inclusión de la publicación a largo plazo del estudio TULIP-LN: Jayne D. et al. 2023, el cual no se ha considerado en estas recomendaciones y que proporciona evidencia adicional del fármaco en eficacia y seguridad en pacientes con LN tipo III/IV hasta un total de 2 años: Jayne D, et al. Lupus Sci Med. 2023;10(2):e000910. 2) Se solicita corrección del dato del tamaño muestral empleado en los estudios por ser incorrecto (página 35): “Se trata del ECA TULIP LN en 75 pacientes, que compara dos regímenes de anifrolumab (900 mg mensual durante 3 meses, seguido de 300 mg mensuales (régimen intensificado) vs 300 mg/mes (régimen básico) vs placebo (Jayne D. et al. 2023) (123), asociados a micofenolato mofetilo.” El tamaño muestral correcto del estudio fase 2, TULIP-LN fue de (Jayne D, et al. 2021): - 96 pacientes tratados con anifrolumab	1 y 2. Alegaciones parcialmente aceptadas. No hay tal error en el texto; existe más bien una confusión por ambas partes: en realidad sí que se ha considerado el estudio de extensión del TULIP-LN a dos años (Jayne D 2023), que corresponde a la n=75 que se menciona en el documento, pero no se hace referencia, sin embargo, a la fase inicial. Dado que, tratándose de nefritis lúpica, son los datos a 2 años los más valorables, se consideró pertinente citar el "TULIP-LN-extensión", que parece confirmar los datos del TULIP-LN. Con todo, se acepta una modificación del texto, que sea más inclusiva (tanto de la primera fase de TULIP-LN como de la extensión), detallada y matizada, e incluir los datos de TULIP-LN y la cita correspondiente, ya que deja abierta la posibilidad de que anifrolumab, en dosificación mayor de la usual (o aprobada) sea eficaz en la nefritis lúpica.

	- 49 pacientes tratados con placebo/tratamiento estándar. 3)Se solicita la revisión y corrección del apartado de corticoides incluido en el siguiente párrafo: “Los resultados de este único estudio sobre el tratamiento con anifrolumab no permiten conocer su efecto sobre la respuesta renal completa ni parcial. Aunque el régimen intensivo (900 mg las tres primeras dosis, seguido de 300 m) parece indicar una tendencia a la superioridad frente a placebo, el objetivo primario no fue alcanzado. Por otro lado, no parece mejorar el ahorro de GC.” Respecto a la bajada de glucocorticoides, el artículo publicado por Jayne D. et al. 2021, muestra a pesar el pequeño tamaño poblacional de estudio, una p=0.058, con tendencia a la significación en el brazo de posología intensificada de anifrolumab.	VERSION PREVIA: "Un estudio evaluó el efecto de este fármaco en la NL. Se trata del ECA TULIP LN en 75 pacientes, que compara dos regímenes de anifrolumab (900 mg mensual durante 3 meses, seguido de 300 mg mensuales (régimen intensificado) vs 300 mg/mes (régimen básico) vs placebo (Jayne et al. 2023) (123), asociados a micofenolato mofetilo. El seguimiento fue de 104 semanas." VERSION MODIFICADA: "Se trata del ECA fase II TULIP LN que compara dos regímenes de anifrolumab (900 mg mensual durante 3 meses, seguido de 300 mg mensuales (régimen intensificado = IR) (n=45), vs 300 mg/mes (régimen básico= BR) (n=51) vs placebo (n=49), asociados a micofenolato mofetilo en todos los brazos (Jayne et al. 2021) (123). El estudio de extensión a siguió a 75 hasta las 104 semanas Jayne et al. 2023) (124)." La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada baja, debido entre otros motivos a que proviene de un solo ECA, incluyendo una extensión del mismo ECA. Los resultados de este estudio sobre el tratamiento con anifrolumab indican que la incidencia de herpes zoster fue mayor en el grupo combinado vs placebo (16,7% vs 8,2%, respectivamente), al igual que la incidencia de gripe (8,3% vs 2%). No se encontraron diferencias en el objetivo primario, la proteinuria, pero si numéricas a favor de anifrolumab en respuesta renal completa. Cuando se analizó el subgrupo de régimen intensivo, la proporción de pacientes con respuesta renal completa fue mayor que placebo, pero con amplios IC que incluyeron la unidad (45,5% vs 31,1%, diferencia del 14,3% (IC 95% -5,8 a 34,5, p no significativa). También se encontraron diferencias numéricamente favorables en objetivos secundarios, usando el régimen intensificado de anifrolumab. El estudio de extensión a 104 semanas parece confirmar los resultados, si bien la N fue pequeña (75 pacientes en total, procedentes del TULIP-LN, concretamente, anifrolumab IR: n=29, BR: n=23 y placebo: n=23), sin mostrar diferencias en efectos adversos graves entre los 3 brazos. no permiten conocer su efecto sobre la respuesta renal completa ni parcial. Aunque el régimen intensivo (900 mg las tres primeras dosis, seguido de 300 m) parece indicar una tendencia a la superioridad frente a placebo, el objetivo primario no fue alcanzado. Por otro lado, no parece mejorar el ahorro de GC. No empeoró, eso sí, la frecuencia de eventos adversos ni la discontinuación frente a placebo. Estos últimos resultados pueden consultarse en el anexo 10.2. 3. Alegación parcialmente aceptada
--	--	--

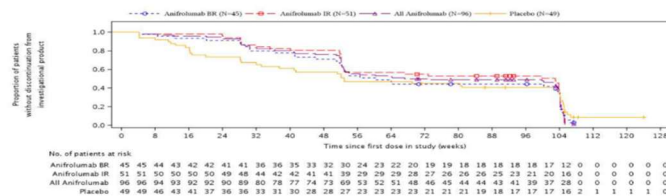
	Figure S5 Cumulative oral glucocorticoid dose up to Week 52 and up to Week 104, mITT population <table><tr><th>Time Point</th><th>Anifrolumab IR (n=51)</th><th>Anifrolumab BR (n=45)</th><th>Placebo (n=49)</th></tr><tr><td>Up to Week 52</td><td>3942</td><td>3744</td><td>4431</td></tr><tr><td>Up to Week 104</td><td>6958</td><td>6758</td><td>8109</td></tr></table> Además, la fase de extensión mostró que el brazo de anifrolumab que recibió la dosis intensificada, acumuló a lo largo de los dos años, 1/3 de proteinuria que el brazo placebo. <table><tr><th>Week</th><th>Anifrolumab IR (n=44)</th><th>Anifrolumab BR (n=43)</th><th>Placebo (n=45)</th></tr><tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>104</td><td>~1200</td><td>~1400</td><td>~1800</td></tr></table> (B) Mean cumulative proteinuria (area under the curve in UPCR standardised by the expected follow-up time) was assessed using analysis of covariance controlling for baseline UPCR and stratification factors.	Time Point	Anifrolumab IR (n=51)	Anifrolumab BR (n=45)	Placebo (n=49)	Up to Week 52	3942	3744	4431	Up to Week 104	6958	6758	8109	Week	Anifrolumab IR (n=44)	Anifrolumab BR (n=43)	Placebo (n=45)	0	0	0	0	104	~1200	~1400	~1800	Respecto a la reducción de dosis de GC, no compartimos esa interpretación, ya que se hace en un solo sentido. El resultado podría alcanzar significación estadística o podría incrementarse, alejándose de la significación, si la muestra se ampliase. De hecho, la diferencia en TULIP-LN muestra tendencia no significativa solo en el brazo de régimen intensivo, no en el global. Sin embargo, nos parece razonable no mencionar ese resultado, por lo que se hace la siguiente modificación: VERSION PREVIA: “Los resultados de este único estudio sobre el tratamiento con anifrolumab no permiten conocer su efecto sobre la respuesta renal completa ni parcial. Aunque el régimen intensivo (900 mg las tres primeras dosis, seguido de 300 m) parece indicar una tendencia a la superioridad frente a placebo, el objetivo primario no fue alcanzado. Por otro lado, no parece mejorar el ahorro de GC.” VERSION MODIFICADA: “Los resultados de este único estudio sobre el tratamiento con anifrolumab no permiten conocer su efecto sobre la respuesta renal o la proteinuria. Aunque el régimen intensivo (900 mg las tres primeras dosis, seguido de 300 m) parece indicar una tendencia a la superioridad frente a placebo en varios desenlaces, incluyendo la reducción de dosis de GC con el régimen intensificado de anifrolumab, el objetivo primario no fue alcanzado. Un ECA fase III en marcha, usando el régimen intensificado de anifrolumab, vs placebo, añadido al tratamiento inmunosupresor estándar, (NTC05138133) está en marcha, con el objetivo de evaluar eficacia y seguridad en la NL proliferativa.”
Time Point	Anifrolumab IR (n=51)	Anifrolumab BR (n=45)	Placebo (n=49)																							
Up to Week 52	3942	3744	4431																							
Up to Week 104	6958	6758	8109																							
Week	Anifrolumab IR (n=44)	Anifrolumab BR (n=43)	Placebo (n=45)																							
0	0	0	0																							
104	~1200	~1400	~1800																							
Astra Zeneca	4) Se solicita añadir al párrafo mayor información que se considera de interés científico: resultados del estudio fase-II, incluyendo la extensión y que se señale que se está llevando a cabo el ensayo en fase III (NTC05138133) ALEGACIÓN: El ensayo clínico fase II TULIP-LN, diseñado como prueba de concepto y búsqueda de dosis, evaluó la seguridad y eficacia de dos regímenes de anifrolumab (régimen intensificado [IR] y régimen básico [BR]) en combinación con la terapia estándar en pacientes con nefritis lúpica activa. El objetivo primario fue el cambio desde el valor basal en la proporción proteína/creatinina en orina (UPCR) de 24 horas a la semana 52. No obstante, la mejoría de la UPCR observada en el grupo tratado con anifrolumab, en comparación con placebo, se vio limitada por la exposición subóptima a anifrolumab en el grupo que recibió el régimen básico (300 mg IV cada 4 semanas). Esta exposición insuficiente	4. Alegación parcialmente aceptada, como se comenta más arriba. El GE aprecia el esfuerzo por explicar la ausencia de diferencias en el objetivo primario, pero estimamos preferible no entrar en especulaciones, por razonables que puedan parecer, algo que hemos tratado de evitar en todo el documento.																								

probablemente estuvo vinculada a un aumento del aclaramiento asociado a la proteinuria característica de la nefritis lúpica. Asimismo, la exposición farmacocinética subóptima con el régimen básico se asoció a un menor grado de neutralización del 21-IFNGS y a respuestas clínicas menos frecuentes en este grupo.

El uso del régimen intensificado fue necesario para alcanzar una exposición sérica y una neutralización farmacodinámica similares a las observadas en pacientes con lupus eritematoso sistémico sin afectación renal. Así, el régimen intensificado permitió alcanzar una eficacia clínica significativa, con respuestas destacadas en todos los criterios renales, incluyendo reducción de la proteinuria, múltiples definiciones estrictas de remisión renal completa (CRR), como UPCR $\leq 0,5$ mg/mg o sedimento urinario inactivo, y descensos sostenidos en la dosis de glucocorticoides.

A lo largo del estudio, ambos grupos de anifrolumab mostraron mejoras numéricamente superiores en la UPCR de 24 horas en comparación con placebo al inicio del ensayo. Sin embargo, para la semana 52, todos los grupos de tratamiento alcanzaron mejoras similares en la UPCR basal de 24 horas, alrededor del 70 %. Es posible que la magnitud de la mejoría observada en el grupo placebo esté sobreestimada, debido a la cantidad considerable de datos faltantes generados por una alta tasa de discontinuación del producto en investigación. Estos valores se imputaron en el análisis principal, lo que podría haber distorsionado la estimación real del efecto del tratamiento (consultar publicación Jayne D. et al. 2021 supplementary material pag. 32)."

Figure S2. Time to discontinuation of investigational product, Kaplan–Meier plot (mITT population)



En el análisis de la UPCR acumulada, ambos regímenes de anifrolumab lograron una reducción numérica mayor en la proteinuria acumulada a lo largo del tiempo en comparación con placebo. Para la semana 52, la UPCR acumulada fue aproximadamente un 30 % y un 20 % menor con anifrolumab IR y BR, respectivamente, en relación con placebo. Además, anifrolumab IR se asoció con respuestas clínicamente significativas, tanto en las definiciones convencionales de CRR desde la semana 12, como en el riguroso criterio compuesto CRR0,5,

		preferido para ensayos clínicos de registro. Anifrolumab IR mostró la mayor diferencia de tratamiento (28%) para la aCRR. El conjunto de resultados recopilados a lo largo de las 52 y 104 semanas en pacientes nefritis lúpica III/IV donde se muestra el potencial de anifrolumab en un estudio de prueba de concepto, han motivado que se diseñe y desarrolle un estudio fase 3 en nefritis lúpica: NTC05138133. Este estudio es un estudio fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo a 52 semanas, que incluirá 360 pacientes, y cuyo endpoint primario será la respuesta renal completa (CRR: UPCR $\leq$ 0.5 mg/mg, eGFR $\geq$ 60 mL/min/1.73 m² or no decrease from baseline of $\geq$ 20%). Se comparará la dosis de anifrolumab intensificada con tratamiento estándar. Como objetivos secundarios se incluirán: reducción mantenida de GCs (W24-W52), CRR mantenida a lo largo de 52 semanas, UPCR (media AUC) a las 52 semanas, seguridad a las 52 y 104 semanas, CRR con reducción sostenida de GCs.	
--	--	--	--