

Actualización de Recomendaciones SER de Uso de Terapias Biológicas en el Lupus Eritematoso Sistémico



Autoría

Grupo elaborador de las recomendaciones

Íñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa. Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

Noé Brito García. Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología. Madrid.

María Galindo Izquierdo. Servicio de Reumatología, Hospital Universitario 12 de octubre. Madrid.

Jaime Calvo Alén. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Araba. Vitoria.

Irene Altabás González. Servicio de Reumatología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo.

Beatriz Tejera Segura. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria.

Tarek Carlos Salman Monte. Servicio de Reumatología. Hospital del Mar. Barcelona.

José María Pego-Reigosa. Servicio de Reumatología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

Enrique Morales Ruiz. Servicio de Nefrología, Hospital Universitario 12 de octubre. Madrid.

Ignacio García Doval. Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo.

Pilar Pazos Casal. Paciente experta. Galicia.

Grupo de revisores de la evidencia

Julio Suarez Cuba. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Ceuta.

Leyre Riancho Zarrabeitia. Servicio de Reumatología. Hospital Sierrallana. Cantabria.

Ariadna Auladell Rispau. Living Evidence. Barcelona.

Janet Puñal Riobóo. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t (ACIS): Santiago de Compostela, Galicia.

ÍNDICE

1. Introducción	4
2. Objetivos	5
3. Preguntas clínicas de investigación.....	5
4. Metodología	6
5. Consideraciones previas.....	10
6. Resultados	14
6.1. En pacientes con lupus eritematoso sistémico no renal ¿cuál es el efecto de las terapias biológicas? ¿Cuál es el efecto concreto en los dominios mucocutáneo y articular?.....	17
6.2. En pacientes con nefritis lúpica ¿cuál es la eficacia y seguridad de los tratamientos biológicos?	32
7. Discusión y Conclusiones	38
8. Agenda de Investigación	41
9. Responsabilidades éticas, agradecimientos y declaración de intereses	42
10. Anexos	43
10.1 Abreviaturas	43
10.2 De la evidencia a la decisión (EtD) en LES no renal	44
10.3 De la evidencia a la decisión (EtD) en LES renal	59
11. Bibliografía.....	76

1. Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad reumática sistémica inmunomediada, con una prevalencia estimada para España de 0,21% (IC95%: 0,11-0,40), de acuerdo con los datos más actualizados del estudio EPISER(1), que afecta predominantemente a mujeres en edad fértil. A pesar de la relativa eficacia de los tratamientos clásicos, el LES aún conlleva un incremento de mortalidad, habiéndose estimado una ratio de mortalidad estandarizada en nuestro medio en torno a 2. Además, se asocia a desarrollo de daño orgánico en un porcentaje alto de pacientes, hasta en un 20% ya en el primer año, de acuerdo con los datos de RELESSER (2), así como a un detrimento de la calidad de vida relacionada con la salud (3, 4).

La disponibilidad creciente de nuevas terapias dirigidas en general y biológicas en particular, para el tratamiento del LES, junto con una rápida acumulación de evidencias respecto a su eficacia y seguridad (5), están cambiando el paradigma del manejo de esta enfermedad, posibilitando el poder perseguir objetivos terapéuticos más ambiciosos y mejorar los desenlaces de la enfermedad, cuando estas terapias se añaden a los tratamientos clásicos.

Se han aprobado nuevas terapias biológicas para el tratamiento del LES en la última década, mostrando su capacidad de modificar la enfermedad con un buen nivel de seguridad (6). Sin embargo, su posicionamiento final en el algoritmo terapéutico aún no está bien establecido (7). El primer documento, y único hasta la fecha, de Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología (SER) sobre el uso terapias biológicas en el LES fue publicado en el año 2013 (8), habiéndose producido desde entonces suficientes avances como para hacer pertinente su actualización, teniendo muy presentes las peculiaridades de nuestro entorno sanitario, como justificación adicional de un documento local, que complemente las recientemente actualizadas recomendaciones EULAR de manejo del LES (7). La relativa baja prevalencia del LES, así como su complejidad y heterogeneidad (9), junto con un cuerpo de evidencia aún limitado en lo que concierne al tratamiento, hace particularmente pertinente este tipo de esfuerzos por parte de las sociedades científicas, donde la aportación de la perspectiva de los expertos, adecuadamente estructurada, resulta esencial.

2. Objetivos

- Actualizar el documento SER de recomendaciones de uso de terapias biológicas en el LES, basadas en revisión sistemática de la literatura y consenso de panel de expertos.
- Facilitar un mejor conocimiento del problema, la reducción de la variabilidad injustificada y la actuación precoz y coordinada de todos los posibles especialistas implicados en el manejo del LES.
- Contribuir, como propósito final de este proyecto, a mejorar el control de esta patología, y, en consecuencia, a la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

3. Preguntas clínicas de investigación

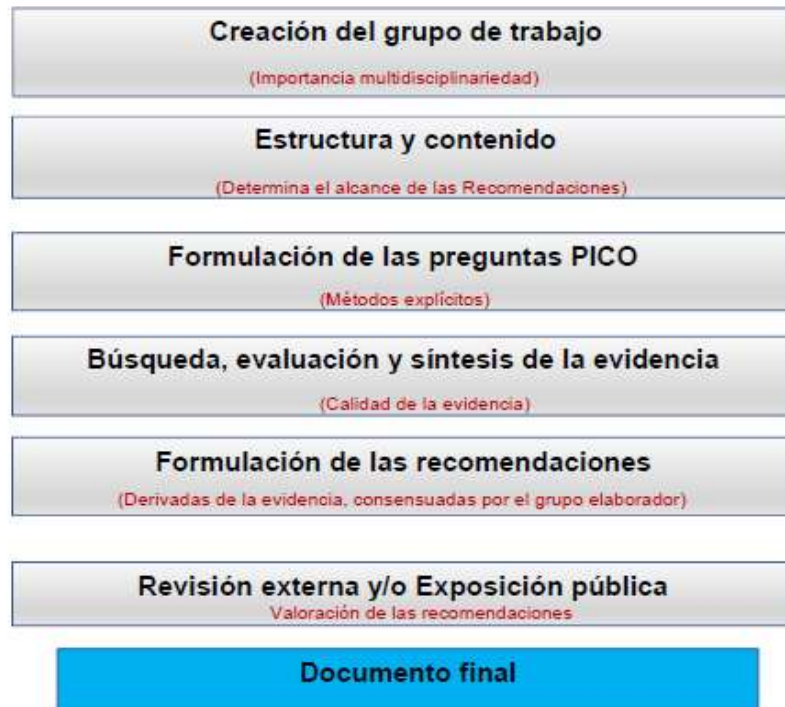
Las recomendaciones se refieren a tres cuestiones clínicas, formuladas en forma de pregunta clínica de investigación:

- 1a. En pacientes con lupus eritematoso sistémico no renal ¿cuál es el efecto de las terapias biológicas?
- 1b. En pacientes con lupus eritematoso sistémico no renal ¿cuál es el efecto de las terapias biológicas en los dominios mucocutáneo y articular?
- 2. En pacientes con afectación renal del lupus eritematoso sistémico ¿cuál es el efecto de las terapias biológicas?

4. Metodología

En el desarrollo de estas recomendaciones se ha utilizado una síntesis de la evidencia científica y técnicas de consenso que recogen el acuerdo de expertos en base a la evidencia disponible y a su experiencia clínica. De acuerdo con los procedimientos normalizados de la SER, el proceso para el desarrollo de las recomendaciones ha sido el siguiente:

Fases del proceso:



1. *Creación del grupo de trabajo.* Se constituyó un grupo de trabajo multidisciplinar formado por siete reumatólogos miembros de la SER, un dermatólogo, un nefrólogo y una paciente experta. La coordinación de los aspectos clínicos y metodológicos se realizó, respectivamente, por un reumatólogo como investigador principal (IP) y un especialista en metodología, técnico de la Unidad de Investigación de la SER. El conjunto formó el grupo elaborador (GE) de las recomendaciones.

2. *Identificación de las áreas claves.* El GE estableció el alcance y contenido del documento. Primero se identificaron las preguntas clínicas de investigación que podrían tener más impacto para ofrecer información sobre papel de las terapias biológicas en el manejo del LES. Después se fijaron cuáles de ellas precisaban responderse mediante formulación de pregunta PICO (Paciente, Intervención, Comparación, “Outcome” o resultado). Se decidió centrar el documento en las terapias biológicas aprobadas para su uso en LES o en las de uso común, así como en terapias novedosas, obviando aquellos agentes biológicos de uso marginal sobre los que no se

hayan producido cambios relevantes, en términos de evidencia, respecto al documento SER previo.

3. *Búsqueda bibliográfica.* Se realizó una búsqueda bibliográfica de la evidencia científica en las bases de datos Pubmed (MEDLINE), EMBASE (Elsevier) y Cochrane Library (Wiley Online) hasta diciembre de 2023. El proceso se completó con una búsqueda manual en las referencias de los estudios identificados, así como otras referencias que los revisores y expertos consideraron de interés. Se consideraron artículos completos publicados en revistas científicas indexadas.

4. *Análisis y síntesis de la evidencia científica.*

Se llevaron a cabo las revisiones sistemáticas (RS) de la evidencia científica disponible. La evaluación de la calidad de la evidencia se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) (10). Para la determinación de la calidad o certeza de la evidencia, además del diseño y la calidad metodológica de los estudios individuales, el sistema GRADE implica la evaluación de otros factores que influyen en la confianza en las estimaciones de los estudios. Se analizó la consistencia de los resultados entre los estudios, el carácter directo/indirecto de la evidencia (comparación indirecta de las intervenciones de interés y/o diferencias en la población, la intervención, el comparador y/o los resultados de interés con respecto a los objetivos de este informe), la precisión de las estimaciones y el sesgo de publicación. Como muestra la tabla 1, considerando una combinación de estos componentes, la calidad de la evidencia para cada desenlace crítico o importante fue clasificada y definida como alta ⊕⊕⊕⊕ (muy poco probable que nuevos estudios cambien la estimación), moderada ⊕⊕⊕⊖ (es probable que nuevos estudios cambien la confianza que tenemos en el resultado), baja ⊕⊕⊖⊖ (es muy probable que nuevos estudios tengan impacto en la confianza que tenemos en el resultado y puedan modificarlo) y muy baja ⊕⊖⊖⊖ (cualquier resultado estimado es muy dudoso). Los desenlaces considerados en cada pregunta y su importancia se pueden consultar en el Anexo 3.

Tabla 1. Clasificación de la calidad de la evidencia científica en el sistema GRADE			
Calidad	Diseño del estudio	Disminuir si*	Aumentar si**
Alta ⊕⊕⊕⊕	ECA	• Limitación en la calidad (diseño): Importante (-1) Muy importante (-2) • Inconsistencia: importante (-1)	Asociación: • Evidencia científica de una fuerte asociación (RR>2 o <0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión) (+1)
Moderada			

⊕⊕⊕⊕	--	Muy importante (-2) • Evidencia indirecta: Importante (-1) Muy importante (-2)	• Evidencia científica de una muy fuerte asociación (RR>5 o <0,2 basado en estudios sin posibilidad de sesgos) (+2) • Gradiente dosis-respuesta (+1) • Los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)
Baja ⊕⊕⊕⊕	Estudios observacionales	• Imprecisión: Importante (-1) Muy importante (-2)	
Muy baja ⊕⊕⊕⊕	Otros tipos de diseño	• Alta probabilidad de sesgo de publicación: (-1)	

* En el caso de los ECA, se puede disminuir la calificación de la calidad de la evidencia científica.
 ** En el caso de los estudios observacionales, se puede aumentar la calificación de la calidad de la evidencia científica.
 ECA: ensayo clínico aleatorizado; RR: riesgo relativo;
 Fuente: *Atkins D, Best D, Briss P, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004;328:1–8.*

5. *Formulación de recomendaciones.* Finalizada la lectura crítica y síntesis, el GE procedió a la formulación de recomendaciones específicas basadas en la evidencia científica. Esta formulación se ha basado en la “evaluación formal” o “juicio razonado”, resumiendo previamente la evidencia para cada una de las preguntas clínicas. Para ello se han usado marcos de trabajo que asisten en el proceso de pasar de la evidencia a las recomendaciones (*Evidence to Decision: EtD*), en los que se evalúa:

- La calidad o certeza de la evidencia científica identificada.
- Los valores y preferencias de los pacientes.
- El balance entre efectos deseables e indeseables de las intervenciones.
- Aspectos como la equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación de las mismas
- Otras consideraciones.

Al finalizar este proceso, se determinó la fuerza (débil o fuerte) y dirección (a favor o en contra) de las recomendaciones, con diferentes implicaciones para los diferentes usuarios de las mismas (tabla 2).

Tabla 2. Implicaciones de la fuerza de recomendación en el sistema GRADE			
Recomendación	Pacientes	Clínicos	Gestores / Planificadores
Fuerte	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían.	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada.	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones.
Débil o Condicional	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas	Existe necesidad de un debate importante y la

	acción recomendada pero un número importante no.	para diferentes pacientes y que el/la médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias	participación de los grupos de interés.
Fuente: Atkins D, Best D, Briss P, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. <i>BMJ</i> . 2004;328:1–8.			

Además, en ocasiones el GE puede considerar que existe algún aspecto importante sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual pueda no existir evidencia científica de calidad que lo soporte. En general, estos casos están relacionados con algún aspecto del tratamiento considerado como buena práctica clínica y que nadie cuestionaría habitualmente. Estos aspectos son valorados como puntos o recomendaciones de *buena práctica clínica* (BPC).

6. *Revisión externa*. Finalizada la fase anterior se elaboró un borrador final del documento, que ha sido enviado a profesionales seleccionados por su conocimiento sobre el LES, para realizar una revisión externa independiente. El objetivo final es aumentar la validez externa del documento y asegurar la exactitud de las recomendaciones.

7. *Exposición pública*. Posteriormente, el documento se somete a un proceso de Exposición Pública por parte de socios miembros de la SER y de distintos grupos de interés (otras sociedades científicas, industria farmacéutica, etc.), con objeto de recoger su valoración y argumentación científica de la metodología o las recomendaciones.

5. Consideraciones previas

Objetivos terapéuticos

Los objetivos terapéuticos generales incluirían el control de la actividad de la enfermedad, la reducción del riesgo de brote, particularmente brote grave, y de muerte por enfermedad o sus complicaciones y la prevención del daño orgánico, así como el incremento de calidad de vida relacionada con la salud o, dicho de otro modo, la reducción del impacto del LES, como enfermedad crónica, en la vida personal, laboral y social de los pacientes.

Los notorios avances que han tenido lugar en la última década, referentes al manejo del LES, incluyen la definición de objetivos terapéuticos estandarizados y validados, aplicables al paciente individual, concernientes tanto al control de la actividad como al uso de glucocorticoides (GC), inmunosupresores o terapias biológicas. El objetivo operativo que se propone es la remisión, con o sin GC (preferentemente sin ellos), tal y como la define el grupo internacional de expertos DORIS (“Definition Of Remission In SLE”) en su actualización de 2021 (11) (**tabla 3**). En caso de no ser posible, la alternativa sería el conseguir una situación estable de bajo nivel de actividad, de acuerdo con la definición propuesta por el grupo asiático-pacífico, y también validada, o LLDAS (“Lupus Low Disease Activity State”) (**tabla 4**) (12). Tanto el alcanzar remisión DORIS-2021 como LLDAS se asocia a desenlaces favorables en términos de aumento de las posibilidades de supervivencia, prevención de daño orgánico y mejoras en la calidad de vida relacionada con la salud (13-21). Sin embargo, el consenso en la definición de estos estados de enfermedad, entendidos como objetivos terapéuticos, aún no es completo, particularmente en lo que concierne a la tolerabilidad o no de los GC como parte de los criterios que constituyen esas definiciones y a la definición de lo que se consideraría “dosis bajas” de GC en su empleo crónico (22, 23).

Tabla 3. Definición de remisión DORIS-2021 (debe de reunir los 4 criterios del score)

SLEDAI-2k clínico =0	Independiente de la serología
PGA < 0,5	Escala global de actividad del LES del médico, de 0 a 3
Glucocorticoides (GC) < ó = 5mg/día	Se permiten dosis de GC < ó = 5mg/día
Inmunosupresores (IS) o biológicos	Se permiten IS o biológicos a dosis estables, así como antipalúdicos

Tabla 4. Definición de LLDAS de bajo nivel de actividad del LES (debe de reunir los 5 criterios del score)	
1. SLEDAI-2K < ó = 4	Sin actividad en órgano mayor (renal, SNC, cardiopulmonar, vasculitis, fiebre) y sin anemia hemolítica ni actividad gastrointestinal.
2. No nuevos rasgos de actividad del LES	En comparación con la evaluación anterior.
3. PGA < ó = 1	Escala global de actividad del LES del médico, de 0 a 3
4. Glucocorticoides (GC) < ó = 7,5mg/día	Se permiten dosis de GC < ó = 7,5mg/día
5. Terapia estándar bien tolerada	Se permiten IS o biológicos aprobados, así como antipalúdicos

Estrategia de tratamiento por objetivos

Dado el éxito obtenido en otras enfermedades reumáticas con la estrategia de tratamiento por objetivos (T2T), se ha propuesto un abordaje similar para LES (24). Sin embargo, la implementación de esta estrategia en el LES, en gran parte a consecuencia de la heterogeneidad en la afectación orgánica y en el curso de la enfermedad, aún no ha sido validada ni ampliamente implantada (25).

Teniendo en cuenta que, en la actualidad, disponemos de tratamientos que incrementan las posibilidades de conseguir LLDAS o remisión en un plazo relativamente corto de tiempo (26, 27), los objetivos deberían ser más ambiciosos en términos del tiempo de espera que deberíamos considerar como máximo para alcanzarlos, sin proceder a introducir cambios en el tratamiento. Sin embargo, este es uno de los escollos aún no superados en el desarrollo de la estrategia T2T: la falta de evidencia y/o consenso en lo que concierne a los plazos necesarios para definir a un paciente como no respondedor. Se ha propuesto un plazo de entre 3- 6 meses para alcanzar los objetivos terapéuticos de control de la actividad global LES, existiendo cierto sustento en la literatura sobre su asociación a desenlaces favorables (8, 28, 29). Ese objetivo temporal debería matizarse en función de características o factores individuales, como preferencias del paciente, tipo, gravedad e impacto de las manifestaciones predominantes del LES bajo tratamiento etc. Los objetivos terapéuticos específicos para nefritis lúpica (NL), ligados a plazos de tiempo bien definidos para su consecución, han sido definidos por EULAR (7). En el caso concreto de la NL, se maneja el concepto de respuesta, con objetivos de magnitud creciente a lo largo de la trayectoria del tratamiento. El panel se adhiere a estos objetivos terapéuticos EULAR para la NL, que se resumen en la **tabla 5**.

Tabla 5. Objetivos terapéuticos secuenciales EULAR en la nefritis lúpica	
Reducir la proteinuria $\leq$ 25% en los primeros 3 meses	En orina de 24 hs,
Reducir la proteinuria $\leq$ 50% en los primeros 6 meses	
Alcanzar respuesta clínica completa a los 12 meses - Proteinuria $<$ 700 mg/g de creatinina - Y mantener FG no por debajo del 10% sobre basal	Los pacientes con proteinuria de rango nefrótico al inicio pueden necesitar entre 6 y 12 meses más para alcanzar una respuesta clínica completa.

Herramientas de valoración de enfermedad

Dada la complejidad y heterogeneidad del LES, con marcado carácter multisistémico, la evaluación del estado de la enfermedad en cada momento y supone un reto formidable en esta enfermedad. Se han desarrollado múltiples herramientas, consistentes en diversas escalas, para intentar medir de forma objetiva y estándar, los diferentes dominios de la enfermedad, existiendo muchas propuestas para el dominio actividad, con variable grado de validación (30). Con el propósito de poder alinearse con los objetivos terapéuticos propuestos, el grupo elaborador de este documento recomienda utilizar SLEDAI (en sus versiones actualizadas: SLEDA-2k o SELENA-SLEDAI) y PGA (Physician Global Assessment) para medir actividad, y SLICC/ACR Damage Index (SDI) para medir daño orgánico. Sin embargo, existen propuestas con notables mejoras sobre SLEDAI en el cometido de medir actividad, en términos de valoración integral y sensibilidad al cambio, también con alto grado de validación, como el SLEDAS, cuyo grupo desarrollador ha definido categorías de actividad de enfermedad, incluyendo baja actividad y remisión, así como brote lúpico (31). En cualquier caso, esta iniciativa, muy prometedora, aún no goza de consenso suficiente como para recomendar su implementación generalizada.

Definición de gravedad de enfermedad

No existe un acuerdo universal sobre como clasificar a los pacientes con LES en función de la gravedad de enfermedad. EULAR propone una clasificación fundamentada en el consenso del propio panel de expertos, en la actualización más reciente de sus recomendaciones de manejo del LES (7). Sin embargo, incluye varias definiciones basadas en el índice de actividad BILAG, un índice cuya implementación en clínica diaria, debido en gran parte a su complejidad, es marginal, a pesar de haberse desarrollado versiones simplificadas (32). El GE propone una clasificación propia, basada en la citada clasificación EULAR y la propia experiencia clínica de sus componentes, así como los datos derivados del registro RELESSER (33) (**Tabla 6**):

Tabla 6: clasificación de los pacientes con LES en función de la gravedad de enfermedad

	MODAS	SEDAS
SLEDAI-clínico	$> 4 \text{ y } < 8$	≥ 8
PGA (0-3)	$> 1 \text{ y } \leq 2$	> 2

PGA: Physician Global Assessment

MODAS: Moderate Disease Activity State. SEDAS: Severe Disease Activity State.

* Manifestaciones severas: Manifestaciones neuropsiquiátricas del LES contempladas en el SLEDAI; Proteinuria en el SLEDAI; y manifestaciones hematológicas graves no incluidas en el SLEDAI: Anemia hemolítica, autoinmune con Hb $< 10 \text{ g/L}$, Anemia hemolítica microangiopática y microangiopatía trombótica (PTT), Aplasia pura de eritrocitos.

6. Resultados

El total de recomendaciones formuladas es de 9 (más 6 subrecomendaciones). Se encuentran compendiadas en la **Tabla 7**:

RECOMENDACIONES TERAPIAS BIOLOGICAS EN LES	
Recomendaciones LES no renal	Fuerza de la recomendación
Recomendación 1: En pacientes con lupus eritematoso sistémico no renal con control clínico inadecuado con el tratamiento estándar, se recomienda el uso de terapia biológica con belimumab o anifrolumab. * El orden de los fármacos no implica preferencia o jerarquía.	<i>Fuerte a favor</i>
Recomendación 1.1: En pacientes que requieran dosis > 5mg/día de prednisona o equivalente, de forma mantenida (3-6 meses), para el control de la actividad de la enfermedad con el tratamiento estándar, se sugiere añadir belimumab y/o anifrolumab.	<i>Buena práctica clínica</i>
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 grupo elaborador 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 * Historia de infección grave previa, edad avanzada, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica estadio 3 o mayor, pacientes en situación de inmunodepresión relevante por otras causas.	<i>Buena práctica clínica</i>

Recomendación 1.3: En los pacientes con lupus eritematoso sistémico con afectación no renal en los que exista un alto riesgo de brote renal, se recomienda preferencialmente belimumab como terapia biológica.	<i>Débil a favor</i>
Recomendación 2: En pacientes con lupus eritematoso sistémico con actividad articular a pesar de la terapia estándar, se recomienda el uso de belimumab o anifrolumab. * El orden de los fármacos no implica preferencia o jerarquía.	<i>Fuerte a favor</i>
Recomendación 2.1: En el caso de respuesta insatisfactoria o efectos adversos relevantes, se sugiere cambiar belimumab por anifrolumab o viceversa, reservando la utilización de rituximab para casos refractarios a ambos.	<i>Buena práctica clínica</i>
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. * El orden de los fármacos no implica preferencia o jerarquía.	<i>Fuerte a favor</i>
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.	<i>Buena práctica clínica</i>
Recomendación 4: En pacientes con lupus eritematoso sistémico con afectación grave del sistema nervioso central de carácter inflamatorio y/o polineuropatía motora, especialmente de tipo desmielinizante, se sugiere el uso de rituximab como terapia biológica de elección.	<i>Buena práctica clínica</i>
Recomendación 5: En pacientes con lupus eritematoso sistémico y manifestaciones hematológicas graves refractarias, incluyendo anemia hemolítica o trombocitopenia, se sugiere el uso de rituximab como terapia biológica preferente.	<i>Buena práctica clínica</i>

Recomendación 5.1: En caso de falta de respuesta al tratamiento anterior se sugiere valorar el uso de belimumab o anifrolumab. * El orden de los fármacos no implica preferencia o jerarquía.	<i>Buena práctica clínica</i>
Recomendaciones en Nefritis Lúpica	Fuerza de la recomendación
Recomendación 6: En nefritis lúpica proliferativa activa se recomienda añadir belimumab al tratamiento estándar de inducción desde el inicio, salvo en los casos en que se considere más apropiado un anti-calcineurínico en primera línea.	<i>Fuerte a favor</i>
Recomendación 7: En aquellos pacientes con nefritis lúpica, incluyendo clases proliferativas y clase V, que sean refractarios o intolerantes a belimumab asociado al tratamiento inmunosupresor estándar, se sugiere el tratamiento con obinutuzumab o rituximab.	Débil a favor
Recomendación 8: En aquellos pacientes con nefritis lúpica con microangiopatía trombótica se puede considerar añadir eculizumab a la terapia estándar.	Débil a favor
Recomendación 9: En mujeres embarazadas con nefritis lúpica activa sin otras alternativas terapéuticas, se puede considerar el uso de belimumab.	Buena práctica clínica

A continuación, se describen los resultados pormenorizados para cada una de las preguntas. En el **Anexo 3** se muestra el proceso seguido por el GE para llegar de la evidencia a las recomendaciones, incluyendo las tablas de evidencia y los juicios adoptados.

6.1. En pacientes con lupus eritematoso sistémico no renal ¿cuál es el efecto de las terapias biológicas? ¿Cuál es el efecto concreto en los dominios mucocutáneo y articular?

Las manifestaciones clínicas del LES son muy heterogéneas lo que refleja el complejo mosaico de vías moleculares alteradas que confluyen en una misma enfermedad (34). Aunque los tratamientos convencionales clásicos con la hidroxicloroquina, GC e inmunosupresores han mejorado el pronóstico global de algunos grupos de pacientes con LES, sin embargo, no se han alcanzado los mismos objetivos en otros. Asimismo, la utilización crónica de GC e inmunosupresores convencionales produce con frecuencia efectos adversos a medio y largo plazo, impactando de manera negativa en la calidad de vida del paciente y favorece el desarrollo de comorbilidades.

En los últimos años, nuevas terapias con mecanismos de acción diversos han demostrado ser eficaces, tanto en los ensayos clínicos como en estudios observacionales, en pacientes con LES. No obstante, debido al diseño variable de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), la ausencia de comparaciones directas y la utilización de índices compuestos que miden predominantemente la mejoría global de la enfermedad, proporcionando información muy limitada acerca de su efecto sobre manifestaciones concretas, resulta difícil posicionar un fármaco sobre otro para según qué manifestación clínica no renal (5).

Las manifestaciones mucocutáneas y musculoesqueléticas son las manifestaciones más prevalentes en los pacientes con LES y con frecuencia dominan el cuadro clínico. Es por ello por lo que merecen una distinción especial a la hora de evaluar los tratamientos dirigidos a manifestaciones específicas. Las manifestaciones musculoesqueléticas se presentan predominantemente en forma de artralrias o artritis y/o tenosinovitis. También se consideran dentro del espectro musculoesquelético la afectación muscular en forma de miositis.

La actividad musculoesquelética en los ensayos clínicos y estudios observacionales, se suele abordar como objetivo secundario o en análisis *post-hoc*. No existe un índice para medirla específicamente, por lo que se ha venido evaluando mediante análisis del dominio musculoesquelético de los índices globales o compuestos, artritis en el caso del SLEDAI o miositis y artritis en el caso del BILAG, variando su definición en función del índice utilizado. En estudios más recientes se ha incorporado el conteo de articulaciones tumefactas y dolorosas, así como también el DAS-28, a semejanza de lo que se hace en otras enfermedades reumatológicas como la artritis reumatoide. Sin embargo, este índice no ha sido validado para paciente con LES y hay que interpretarlo con cautela, ya que incorpora otros parámetros como la evaluación subjetiva del paciente en escala (0-100 mm) y la VSG o PCR, que pueden estar elevadas en el LES por otros motivos más allá del articular.

Para evaluar la actividad mucocutánea, el único índice validado disponible es el CLASI. Este distingue manifestaciones de actividad (CLASI-A) y manifestaciones mucocutáneas de daño (CLASI-D). Sin embargo, este índice surge en el 2005 (35), por lo que ensayos y estudios anteriores a esta fecha no incluyeron esta evaluación. Otras medidas de evaluación de respuesta cutánea son los dominios de índices compuestos: mucocutáneo en SLEDAI y BILAG. Los ítems generalmente integrados en el dominio mucocutáneo del SLEDAI evaluados en los ensayos clínicos son la erupción cutánea, alopecia y aftas orales; mientras que en el BILAG contempla

más manifestaciones como son la paniculitis o lupus bulloso, vasculitis, eritema periungueal y hemorragias en astilla. El problema de estas medidas es que son poco sensibles al cambio, particularmente las incluidas en el SLEDAI, ya que son dicotómicas, sin considerar la gravedad de la manifestación, por lo que el índice elegido para la RS que sustenta estas recomendaciones ha sido el CLASI. Además, entre las manifestaciones cutáneas se describen de forma conjunta cuadros que reflejan diferentes gravedades y con marcada variabilidad en la respuesta terapéutica, con frecuencia sin diagnósticos precisos. Esto hace más difícil interpretar los resultados de los estudios sobre manifestaciones cutáneas.

Recomendaciones

Recomendación 1: En pacientes con lupus eritematoso sistémico no renal con control clínico inadecuado con el tratamiento estándar, se recomienda el uso de terapia biológica con belimumab o anifrolumab*. (*Recomendación fuerte a favor*).

* El orden de los fármacos no implica preferencia o jerarquía.

Recomendación 1.1: En pacientes que requieran dosis > 5mg/día de prednisona o equivalente, de forma mantenida (3-6 meses), para el control de la actividad de la enfermedad con el tratamiento estándar, se sugiere añadir belimumab y/o anifrolumab (*Recomendación de BPC*).

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 grupo elaborador 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*).

* Historia de infección grave previa, edad avanzada, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica estadio 3 o mayor, pacientes en situación de inmunodepresión relevante por otras causas.

Recomendación 1.3: En los pacientes con lupus eritematoso sistémico con afectación no renal en los que exista un alto riesgo de brote renal, se recomienda preferencialmente belimumab como terapia biológica. (*Recomendación débil a favor*).

Recomendación 2: En pacientes con lupus eritematoso sistémico con actividad **articular** a pesar de la terapia estándar, se recomienda el uso de belimumab o anifrolumab* (*Recomendación fuerte a favor*).

* El orden de los fármacos no implica preferencia o jerarquía.

Recomendación 2.1: En el caso de respuesta insatisfactoria o efectos adversos relevantes, se sugiere cambiar belimumab por anifrolumab o viceversa, reservando la utilización de rituximab para casos refractarios a ambos (*Recomendación de BPC*).

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*).

* El orden de los fármacos no implica preferencia o jerarquía.

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*).

Recomendación 4: En pacientes con lupus eritematoso sistémico con afectación grave del **sistema nervioso central** de carácter inflamatorio y/o polineuropatía motora, especialmente de tipo desmielinizante, se sugiere el uso de rituximab como terapia biológica de elección. (*Recomendación de BPC*)).

Recomendación 5: En pacientes con lupus eritematoso sistémico y manifestaciones **hematológicas** graves refractarias, incluyendo anemia hemolítica o trombocitopenia, se sugiere el uso de rituximab como terapia biológica preferente. (*Recomendación de BPC*).

Recomendación 5.1: En caso de falta de respuesta al tratamiento anterior se sugiere valorar el uso de belimumab o anifrolumab. (*Recomendación de BPC*).

* El orden de los fármacos no implica preferencia o jerarquía.

Consideraciones clínicas relevantes:

- Consideraciones de implementación
- El grupo elaborador considera “control clínico inadecuado” cualquiera de las circunstancias siguientes:
 - No conseguir el objetivo terapéutico (al menos LLDAS) en 3-6 meses.
 - Brotes repetidos en año previo.
 - Intolerancia o efectos adversos inaceptables atribuibles al tratamiento estándar.
- La terapia estándar, o de primera línea, para los pacientes con LES no renal consiste en hidroxicloroquina en todos los casos, más GC para control inmediato de la actividad, incluyendo vía tópica para ciertas manifestaciones cutáneas, con o sin inmunosupresor clásico o FAME convencional (metotrexato, leflunomida, azatioprina o derivados de ácido micofenólico), teniendo en cuenta el coste de las TB.
- Sin embargo, el tratamiento estándar en pacientes con LES no renal no ha de implicar necesariamente el uso de FAME convencionales como primera línea en todos los casos. Según determinadas características clínicas del paciente, y siempre a criterio del clínico responsable, podría considerarse el empleo de entrada de TB, junto con o en vez del tratamiento IS o FAME clásico. El GE sugiere las siguientes situaciones como potenciales candidatas a esta estrategia: alto riesgo de brote renal (preferentemente belimumab), necesidad de rápida respuesta cutánea no alcanzada con hidroxicloroquina + terapia tópica y GC (preferentemente anifrolumab), factores de riesgo de infección grave o infección activa por VPH (preferentemente belimumab), presencia de daño orgánico coexistente con actividad o comorbilidad relevantes o preferencia informada del paciente.
- Previo al inicio de terapia biológica es necesario realizar el despistaje de tuberculosis con radiografía de tórax, prueba de la tuberculina o IGRA según el caso. De acuerdo con las

recomendaciones SER de prevención de infección en pacientes con ERAS, se debería vacunar para neumococo y gripe estacional preferentemente previa al inicio del tratamiento, sin que esto retrase su administración en casos graves o que demanden una rápida actuación. Se debe tener presente que se ha documentado una ausencia de inmunogenicidad a diferentes vacunaciones con rituximab. Sin embargo, en el caso del belimumab, la inmunogenicidad parece conservarse, no existiendo datos con anifrolumab.

- En lo que se refiere a la vacuna frente al SARS-CoV 2, se considera importante su utilización en todo paciente que recibe tratamiento biológico, de acuerdo con las directrices de las autoridades sanitarias en cada momento. Esto es especialmente relevante en el caso de anifrolumab y rituximab. Dado que existe un aumento de la incidencia de herpes zoster, si bien no grave, asociado a anifrolumab, se aconseja la administración previa de la vacuna recombinante frente al herpes zoster en todos los casos.

En lo que respecta a la vacuna frente al virus de la hepatitis B VHB, dado que la incidencia y prevalencia de la hepatitis B en pacientes con LES es similar a la de población general, se debe evaluar cada caso de forma individual valorando antecedentes personales, factores de riesgo adicionales y fármaco a recibir, considerándose aconsejable en el caso de pacientes sin inmunidad adquirida frente a VHB que vayan a recibir rituximab.

- Consideraciones de monitorización y gestión de riesgos
- Se considera particularmente pertinente la cuidadosa monitorización periódica de la actividad de la enfermedad, usando instrumentos validados, que permitan una valoración integral de la misma, así como del daño orgánico.
- En los pacientes que vayan a recibir tratamiento con rituximab, con serología vírica compatible con hepatitis B pasada (Ac VHB superficie y Ac Hb *core* positivo, con Ag VHB negativo) en necesario iniciar profilaxis con antivirales (entecavir o tenofovir) y/o derivar a consulta de hepatología en función de los usos de cada hospital.
- Es importante la monitorización de inmunoglobulinas en aquellos pacientes con lupus eritematoso sistémico que estén siendo tratados con rituximab para detectar inmunodeficiencias secundarias al tratamiento que podrían aumentar el riesgo de infección grave, ameritando tratamiento sustitutivo.
- Los pacientes con belimumab deberán ser monitorizados respecto a la aparición de síntomas depresivos.

Justificación

Se ha formulado una recomendación fuerte a favor del uso de belimumab y/o anifrolumab en pacientes con LES no renal que presentan respuesta inadecuada al tratamiento estándar y, asociadas a ella, tres subrecomendaciones que singularizan la recomendación en distintos subgrupos de pacientes con características clínicas particulares. El GE también ha formulado una recomendación fuerte a favor del uso de estos dos tratamientos para los pacientes en los que persista la actividad articular del LES a pesar del uso de terapia estándar. En este caso, una subrecomendaciones de buena práctica clínica indica qué hacer cuando existe respuesta

insatisfactoria o efectos adversos relevantes, sugiriendo el uso de rituximab en los casos refractarios a anifrolumab y belimumab.

Además, se establece una recomendación fuerte a favor del uso anifrolumab o belimumab en pacientes con LES no renal y actividad cutánea a pesar de la terapia estándar, estableciendo como buena práctica clínica la preferencia de anifrolumab en casos de actividad cutánea grave, o en presencia de daño cutáneo coexistente o en localizaciones especiales.

Por último, dos recomendaciones de buena práctica clínica sugieren el uso preferente de rituximab en situaciones de afectación grave del sistema nervioso central de carácter inflamatorio y/o polineuropatía motora, especialmente de tipo desmielinizante y también en casos de manifestaciones hematológicas graves refractarias. En este último caso, una subrecomendación sugiere valorar el uso de belimumab o anifrolumab si existe falta de respuesta al tratamiento con rituximab.

Para establecer estas recomendaciones, el GE ha considerado la magnitud de los efectos beneficiosos esperados, el balance riesgo-beneficio, la aceptabilidad, factibilidad y su experiencia clínica sobre el uso de estos tratamientos en los pacientes con LES refractarios a tratamiento convencional.

Justificación detallada

Belimumab

Para fundamentar la utilización de esta terapia biológica se dispone de siete ECA, un estudio extensión de uno de estos ECA. Además, se localizaron treinta y siete estudios no aleatorizados (ENA), la descripción de la evidencia se concentra principalmente en los resultados de los ECA y el estudio de extensión por ser los que presentan la evidencia más robusta y de mayor calidad.

Los resultados de los diferentes estudios incluidos en la RS, así como la correspondiente gradación de la evidencia, se exponen en los **anexos 10.2 y 10.3** (tablas e información adicional).

LES global

Se consideraron 7 ECA (36-42) (n=8460) para la comparación de belimumab vs placebo y un post-hoc de BLISS-SC (43).

En el ECA fase II de **Wallace et al**, llevado a cabo en 2009 (36) (n=449), los pacientes fueron asignados al azar para recibir 1, 4 o 10 mg/kg de belimumab (n=113) o placebo (n=336) mediante infusión intravenosa en los días 0, 14 y 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas más la terapia estándar.

El ensayo **BLISS-76 de Furie et al. 2011** (37) (n=819) fue un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con LES. Los pacientes recibieron placebo (n=275) o belimumab en dosis de 1mg/Kg (n=271) o 10 mg/kg (n=273) por infusión intravenosa mensual, tras varias 3 dosis de carga quincenal, hasta la semana 72. Se permitió la adición de antipalúdicos *de novo* y aumentos de dosis de inmunosupresores o antipalúdicos concomitantes hasta la semana 16, pero luego se limitaron las dosis máximas. La dosis de GC se reguló durante el estudio.

El estudio de BLISS-NEA de **Zhang et al. 2018** (38) (n=707) fue un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en 49 centros en China, Japón y Corea del Sur. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir belimumab intravenoso a 10 mg/kg (n=471) o placebo (n=236), además del tratamiento estándar.

El estudio **BLISS-52 de Navarra et al. 2011** (39) (n=867) fue un estudio fase III realizado en 90 centros en 13 países de América Latina, Asia-Pacífico y Europa del Este, los pacientes fueron asignados al azar para recibir belimumab 1 mg/kg (n=289) o 10 mg/kg (n=290), o placebo (n=288).

El estudio **BLISS-SC de Stohl et al. 2017** (40) (n=836) fue un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 52 semanas en el que los pacientes fueron asignados al azar en proporción 2:1 para recibir dosis semanales de belimumab de 200 mg (n=556) o placebo (n=280) administrado por vía subcutánea (SC) con una jeringa precargada, además de las dosis estables de la terapia estándar. Tras finalizar la fase de doble ciego del estudio BLISS-SC, 662 pacientes pasaron a la extensión de 24 semanas de **Doria et al. en 2018** (43), evaluando la seguridad, tolerabilidad y eficacia del belimumab SC LES a largo plazo. Durante este periodo, todos recibieron 200 mg de belimumab SC semanal junto al tratamiento estándar.

El estudio **BASE (Belimumab Assessment of Safety in SLE) de Sheikh et al. 2021** (42)(n=4018) fue un ensayo fase IV, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo realizado en 33 países. Se asignó aleatoriamente a adultos con LES activo (1:1) para recibir belimumab intravenoso (10 mg/kg) (n=2001) o placebo (n=2002), además de la terapia estándar, durante 48 semanas.

El estudio **EMBRACE de Ginzler et al. 2022** (41) fue un estudio fase III/IV, multicéntrico, aleatorizado 2:1, doble ciego, con un grupo de belimumab 10 mg/kg (n=299) controlado con un grupo placebo (n=149), de 52 semanas de duración, llevado a cabo con pacientes afroamericanos. El estudio consistió en una fase de selección de hasta 5 semanas y una fase doble ciego de 52 semanas (n=448 formaron parte de la población de ITT para el análisis de eficacia), seguida de una fase de extensión opcional de 6 meses en etiqueta abierta (n=334).

Dominio mucocutáneo y articular:

Para los desenlaces de los dominios mucocutáneo y articular se localizaron dos revisiones sistemáticas (RS) que informaron del índice CLASI (**Kneeland et al 2023**) (44) y las articulaciones dolorosas e inflamadas (**Kostopoulou et al 2024**) (45) y 3 estudios observacionales sin grupo comparador, que evaluaron el índice DAS-28 (**Zen et al 2023** n=277; **Iaccarino et al 2018** n= 188; **Ceccarelli et al 2020** n= 18) (46-48).

Dos RS evaluaron el efecto de Belimumab frente a placebo sobre el índice CLASI. La RS con metaanálisis de **Kneeland et al 2023** (44), describe 3 estudios observacionales (n total= 595), que informaron en todos los casos de una mejoría estadísticamente significativa en la mediana de la puntuación CLASI después de iniciar belimumab en comparación con el valor inicial. Además, dos estudios sin grupo comparador informan de porcentajes significativos de pacientes con mejora en el índice CLASI en los diferentes seguimientos (entre 6 y 24 meses). Con respecto al número de articulaciones dolorosas/inflamadas, La RS de **Kostopoulou et al 2024** (45), informa de dos estudios observacionales de Babini et al 2020 (n= 81) y Ceccarelli et al 2020 (n= 20) que describen una disminución significativa del número de articulaciones inflamadas y dolorosas entre el inicio del tratamiento y el final del seguimiento (24 y 12 meses, respectivamente). Los tres estudios observacionales que analizaron el índice DAS28 indican mejoría con belimumab.

Resumen de la evidencia referente a belimumab

La calidad global de la evidencia, que se puede consultar en las tablas de evidencia al final del texto, se consideró moderada/baja debido a la existencia de heterogeneidad entre los estudios e imprecisión (intervalos de confianza amplios) en algunos desenlaces críticos.

En el balance de los efectos, los resultados provenientes de la evidencia identificada muestran que el tratamiento con belimumab frente a placebo, a las 52 semanas de tratamiento mejora la respuesta clínica SRI4 (RR 1,30 IC95% [1,20 a 1,42]). Tanto este ECA como el BLISS-76, ya mencionado, mostraron diferencias de eficacia de belimumab frente a placebo a partir de la semana 16 de tratamiento, mantenida hasta la semana 52. Además, la evidencia muestra que belimumab mejora la calidad de vida relacionada con la salud y la fatiga. En lo referente a la disminución de GC, el análisis pool post-hoc del BLISS 52 y BLISS 76 observó que un mayor número de pacientes consigue disminuir en al menos 50% la dosis inicial de GC, y un menor número de individuos precisó aumentar la dosis.

Aunque no existen EC con belimumab 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 BLISS 56 y 72 informa de una reducción de brotes graves en el brazo de belimumab comparado con el brazo placebo (37-39, 41, 49).

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; sin embargo, se deben tener en cuenta las limitaciones como es la falta de grupo control en algunos de estos trabajos (50, 51). Urowitz et al. realizan un análisis retrospectivo 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. Los pacientes que recibieron belimumab tuvieron un 61% menos de probabilidades de evolucionar a una puntuación del SDI más alta en un año determinado, en comparación con los pacientes tratados con SoC (52). Un análisis reciente, llevado a cabo en pacientes incluidos en un registro multicéntrico español (BEL -Spain) tratados con belimumab en vida real, encuentra así mismo que el SDI permanece estable tras la introducción de belimumab (53).

Por otro lado, belimumab no parece representar un mayor riesgo en la aparición de eventos adversos graves, infección, discontinuación o mortalidad, algo bien fundamentado en un ECA específicamente diseñado para responder a preguntas de seguridad (ECA “BASE”).

Con respecto al dominio mucocutáneo y articular, la evidencia muestra que belimumab parece mejorar las manifestaciones cutáneas del LES, basado en mejoras consistentes en el índice CLASI en los diferentes estudios identificados (5 estudios). Además, podría mejorar el número de articulaciones dolorosas/inflamadas (2 estudios n total= 99) a medio y largo plazo.

Posicionamiento del GE

El GE se muestra de acuerdo en establecer que el balance favorece el uso de belimumab para el tratamiento de estas manifestaciones. La evidencia en la que se basa esta decisión puede consultarse en el anexo 10.2.

Otras consideraciones

Belimumab recibió la aprobación de la FDA en 2011 para el tratamiento del lupus sistémico moderado/grave en pacientes mayores de 18 años (39). La actualización de las recomendaciones EULAR para el manejo de LES posicionan a belimumab como un fármaco a utilizar en pacientes con LES con o 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.

El GE observa que la discontinuación del belimumab está relacionada con falta de eficacia o petición del paciente. Por tanto, a pesar de los resultados a favor de belimumab, en los estudios analizados existe un subgrupo de pacientes que no responden al fármaco. Estudios de baja calidad (análisis post-hoc de los datos de los ensayos) sugieren que el beneficio terapéutico de belimumab puede ser mayor en subgrupos de pacientes con alta actividad clínica de la enfermedad y actividad serológica (hipocomplementemia y/o títulos elevados de anti dsADN) o los que reciben GC (54) (49). Una reciente revisión de los diferentes ECA de belimumab y de varios estudios posteriores a la comercialización y basados en registros, concluyó que belimumab era eficaz en pacientes con enfermedad serológicamente activa (es decir, en presencia de anticuerpos antidsDNA o bajo complemento sérico), reduce la acumulación de daño orgánico y tiene tolerabilidad aceptable (58).

Por último, el GE resalta que el efecto de belimumab parece más notorio (en cuanto a probabilidad de respuesta SRI-4) en pacientes con dosis más elevadas de GC (51).

Aspectos relacionados con la seguridad de belimumab

La abundante información disponible respecto a la seguridad a largo plazo con belimumab, procedente de múltiples ECA, estudios de extensión y observacionales en práctica clínica real ha de ser, necesariamente, un factor a considerar a la hora de elegir una terapia biológica. Respecto a infección grave cabe destacar el ECA “BASE”, específicamente diseñado para responder a diversas preguntas de seguridad, que no encuentran diferencias entre belimumab y placebo en incidencia de infección grave. En este ECA, que incluyó 4003 pacientes, se concluyó que no había diferencias en incidencia de infección grave entre belimumab y placebo a las 52 semanas de tratamiento. En un estudio en práctica clínica real con un número muy importante de pacientes procedentes de la base de datos estadounidense TriNETX, en el que se realizó un ajuste mediante un *propensity score* de riesgo de infección grave, se observó que los pacientes tratados con BEL sufrieron menos infecciones que los tratados con metotrexato, azatioprina o micofenolato (55). Los datos del ECA BASE sugieren un incremento de la incidencia de depresión, sin aumento de eventos psiquiátricos graves en pacientes con LES, si bien un metaanálisis de los ECA disponibles hasta 2021 no encontró diferencias con placebo (56). En lo que concierne a mortalidad del LES, BEL es la única terapia biológica que ha documentado, en un ECA (el estudio BASE), que añadir BEL al tratamiento estándar no incrementa la mortalidad cuando se compara con placebo (42).

Embarazo y belimumab

Aunque cada vez se dispone de más estudios de experiencia en vida real sobre la seguridad del belimumab en la gestación, diferencias metodológicas, tamaños muestrales pequeños y desconocimiento de efectos del fármaco a largo plazo no permiten sacar conclusiones certeras (57). De hecho, en el recién nacido se sigue contraindicando su uso en ficha técnica. Sin embargo, en las recomendaciones EULAR de 2024 sobre el uso de drogas antirreumáticas durante el embarazo se recomienda condicionalmente mantener belimumab si fuera necesario para un control eficaz de la actividad del LES durante el embarazo (58). El GE sugiere que, en el caso de pacientes con alto riesgo de brote grave, podría considerarse, tras informar detalladamente al paciente, la posibilidad de mantener el belimumab durante la gestación.

Respecto a su seguridad durante la lactancia, tampoco hay suficientes datos publicados como para sacar conclusiones definitivas (58).

Optimización de dosis de belimumab

Un valor añadido a considerar de belimumab es la posibilidad de optimización de dosis en términos de reducción de la misma o suspensión temporal, lo que se ha venido en llamar “vacaciones terapéuticas”, tras alcanzar los objetivos terapéuticos. Existe cierta evidencia de su seguridad a corto plazo, en el sentido de no incremento de actividad de la enfermedad, procedente del registro multicéntrico español BEL-Spain. De 324 pacientes incluidos en el registro, 29 (8.9%) redujeron dosis de BEL, sin encontrarse diferencias en parámetros de actividad clínica pre y post reducción de dosis tras 1 año de seguimiento (59).

Obviamente, estas estrategias de mantenimiento de remisión pueden suponer un considerable ahorro en la línea de sostenibilidad del sistema nacional de salud, además de una reducción del riesgo de efectos adversos.

Anifrolumab

LES global

En este apartado se describen los ECA en cuanto a sus diseños, pacientes incluidos etc. Los resultados y gradación de la evidencia, pueden consultarse en las tablas de evidencia, al final del documento (**anexos 10.2 y 10.3**) estructurados de forma estandarizada.

La RS identificó 4 ECA (**Furie et al. 2017; Furie et al. 2019; Morand et al. 2020; Bruce et al. 2021**) (60-63), un estudio extensión de uno de estos ECA (**Kalunian et al 2023**) (64). y cuatro estudios no aleatorizados⁴¹⁻⁴⁴ (1 EO, 2 open-label studies, 1 post-hoc analysis) (65-68).

Los pacientes (n=307) del estudio MUSE de **Furie et al. 2017** fueron asignados aleatoriamente para recibir infusiones intravenosas de placebo (n=102), anifrolumab 300mg (n=99) o anifrolumab 1,000mg (n=104) cada 4 semanas, con una dosis final administrada en la semana 48 (60). Los objetivos primarios de eficacia se evaluaron en la semana 24, seguidos de medidas secundarias en la semana 52, con un período de seguimiento de 12 semanas para todos los participantes. Se produjeron modificaciones en la población de intención de tratar (ITT), lo que llevó a disponer de 305 pacientes para el análisis final. En general, las características basales fueron comparables entre los grupos, aunque el grupo placebo mostró una enfermedad de duración más corta y un menor uso de metotrexato en comparación con los grupos de anifrolumab. En el TULIP-1 de **Furie et al. 2019** los pacientes (n=457) fueron aleatorizados para recibir placebo (n=184), anifrolumab 150 mg (n=93) o anifrolumab 300 mg (n=180) además del tratamiento estándar para estos pacientes (61). El tratamiento estándar se mantuvo estable, excepto por los intentos obligatorios de reducción gradual de GC orales para los pacientes que estaban recibiendo prednisona o su equivalente de 10 mg/día o más al inicio del estudio. En la semana 52, si eran elegibles, los pacientes fueron incluidos en un estudio de extensión a largo plazo separado, o continuaron en el estudio durante otras 8 semanas para completar un seguimiento de seguridad de 12 semanas después de la última dosis del medicamento del estudio.

Los pacientes del ECA fase III TULIP-2 de **Morand et al. 2020** fueron asignados aleatoriamente para recibir placebo (n=184) o anifrolumab 300 mg (n=181) cada 4 semanas durante 48 semanas (62). Los otros tratamientos se mantuvieron estables durante todo el ensayo, excepto como resultado de la intención predeterminada por el protocolo de reducir los GC. Para los pacientes que recibían prednisona oral o su equivalente en una dosis de 10 mg o más por día, se requirió un intento de reducir la dosis a 7,5 mg o menos por día entre las semanas 8 y 40.

El estudio de **Bruce et al. 2021** es un ensayo fase II, doble ciego, realizado en pacientes con LES con actividad cutánea moderada (CLASI ≥ 10) y con una firma genética de Interferón (IFN) tipo I alta (63). Los pacientes (n= 36) fueron asignados aleatoriamente en una proporción 3:1: 3:1, para recibir dosis subcutáneas de anifrolumab 150mg (n=14), anifrolumab 300 mg (n=13) o placebo (n=9), administrados cada 2 semanas. El objetivo principal fue evaluar parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, y el secundario evaluó la seguridad del fármaco durante un período de 50 semanas y un seguimiento posterior a la intervención de 10 semanas.

El estudio de extensión TULIP-LTE (*Long Term Extension*) de **Kalunian et al. 2023** fue un estudio fase III, de tres años, que extendió la investigación con anifrolumab en pacientes con LES moderado a grave que completaron estudios mencionados, TULIP-1 y TULIP-2 (64). Del total de pacientes incluidos (n=547), 257 pacientes continuaron con anifrolumab 300 mg y 67 pacientes cambiaron de anifrolumab 150 mg a 300 mg. Los pacientes (n=223) que recibieron placebo en TULIP-1 o TULIP-2 fueron reasignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 para recibir anifrolumab 300 mg (n= 111) o placebo (n=112). Los pacientes recibieron dosis intravenosas cada cuatro semanas durante un máximo de 39 dosis, seguidas de un seguimiento de seguridad de ocho semanas después del período de tratamiento de LTE de 156 semanas. Este ensayo tuvo como objetivo replicar escenarios clínicos del mundo real al otorgar a los investigadores la flexibilidad para ajustar tratamientos estándar, como inmunosupresores y GC (GC), según su criterio clínico. Sin embargo, ciertos tratamientos como ciclofosfamida, otros agentes biológicos, inmunoglobulina y GC intravenosos no estaban permitidos.

El estudio retrospectivo observacional de **Miyazaki et al. 2023** se enfocó en pacientes (n=45) con LES que comenzaron la terapia con anifrolumab, incluidos en el registro LOOPS (Japón) (65). El objetivo principal fue evaluar la tasa de retención durante 26 semanas tras el inicio del tratamiento con anifrolumab. Los pacientes fueron divididos en 3 grupos, (i) aquellos que fallaron en conseguir LLDAS a pesar del SoC, (ii) lo que alcanzaron LLDAS con SoC pero presentaron un brote menor, (iii) y los que alcanzaron LLDAS con SoC e iniciaron anifrolumab con el objetivo de conseguir remisión y reducir dosis de GC o retirarlos. Los autores ajustaron mediante ponderación por probabilidad inversa de tratamiento utilizando un *propensity score* (PS-IPTW).

Sobre el estudio MUSE, mencionado anteriormente, se realizó un estudio abierto y un estudio post-hoc, Chatham et al. 2021 y Morand et al. 2018, respectivamente. En el estudio de **Chatham et al. 2021** (66), se llevó a cabo un seguimiento de tres años, incluyendo a pacientes (n=218) que completaron el tratamiento de fase IIb del MUSE, recibiendo inicialmente 1,000 mg de anifrolumab intravenoso cada 4 semanas, con una reducción a 300 mg cada 4 semanas. Por otra parte, en el estudio de **Morand et al. 2018** se realizó un análisis post-hoc cuyo objetivo fue validar la definición del LLDAS como un punto final en el estudio fase IIb MUSE y luego utilizó una definición actualizada de LLDAS para discriminar entre anifrolumab y placebo (67). Los pacientes (n=305) recibieron placebo intravenoso (n=102) o anifrolumab (300 mg, n=99; 1,000 mg, n=104) cada 4 semanas junto con el tratamiento estándar durante 48 semanas.

El estudio de **Tanaka et al. 2020** es un ensayo fase III de dosis escalonadas y abierto (68). Su objetivo principal fue evaluar la seguridad del tratamiento durante 48 semanas en la primera etapa y durante las 156 semanas en la segunda en pacientes japoneses con LES moderado a grave. Los pacientes (n=17) recibieron anifrolumab intravenoso en dosis de 100 (n=6), 300 (n=5) o 1000 (n=6) mg cada 4 semanas durante 337 días (Etapa 1). Aquellos que completaron esta etapa (n=9) continuaron con anifrolumab 300 mg cada 4 semanas durante 156 semanas adicionales (Etapa 2).

Dominio mucocutáneo y articular

Para los desenlaces de los dominios mucocutáneo y articular se localizaron tres RS y varios estudios observacionales sin grupo comparador. Las tres RS evaluaron el efecto de anifrolumab frente a placebo sobre el índice CLASI. Dos de ellas realizaron metaanálisis de los resultados (69, 70). La RS de **Lee et al. 2021** (70) incluyó un total de 927 pacientes, correspondientes a tres ECA (MUSE, TULIP 1 y TULIP 2) (60, 61, 71), evaluando la efectividad de anifrolumab 300 mg en pacientes con LES activo. La RS de **Koh et al. 2020** incluye los mismos ECA y n de pacientes (69), e informa la variable de resultado en forma de OR, tanto a las 12 semanas, como a las 52 semanas de tratamiento. Los tres ECA incluidos en estos metaanálisis presentan un bajo riesgo de sesgo.

Una tercera RS, publicada después de la fecha de la búsqueda para estas recomendaciones, **Kostopoulou et al. 2024** (45), informa de los estudios por separado, incluyendo el análisis post-hoc de los dos ECA del programa TULIP (**Vital et al. 2022**) (72), en pacientes con LES moderado y severo (n=726), y del ECA MUSE (**Merrill et al. 2018**) (73).

Resumen de la evidencia referente a anifrolumab

La calidad global de la evidencia ha sido considerada baja debido a la heterogeneidad entre los resultados de los estudios incluidos y el amplio intervalo de confianza.

Para las manifestaciones cutáneo-articulares específicamente, la calidad global de la evidencia ha sido considerada moderada/alta ya que proviene de ECA bien ejecutados, sin imprecisión importante a pesar de que en una de las variables críticas no se alcanzó un tamaño de muestra óptimo.

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]) y 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, de acuerdo con los resultados directos de los ensayos clínicos. 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.

En el dominio mucocutáneo y articular concretamente, el balance de los efectos esperados obtenido de la evidencia muestra que anifrolumab frente a placebo, produce una mejora sustancial en el dominio cutáneo basada en el índice CLASI a las 12 (OR 2,70 IC95% [1,59 a 4,59];

n= 927) y a las 52 semanas (RR 2,24 IC95% [1,437 a 3,506]); además de una mejora de la clínica articular basada en el porcentaje de articulaciones dolorosas/inflamadas (Δ : 12.6% [2.4% a 22.9%]; p=0,016). Es interesante subrayar que los ensayos con anifrolumab son los primeros en demostrar, usando una herramienta validada para evaluar la afectación cutánea, esto es índice de actividad CLASI, la eficacia de un fármaco en actividad cutánea en LES. La evidencia puede consultarse en el anexo 10.2.

Otras consideraciones

Es de resaltar la rapidez de acción del anifrolumab, puesta de manifiesto sobre todo en el análisis pool de TULIP 1 y TULIP 2, usando respuesta BICLA, donde se apreció una diferencia entre los dos brazos, favorable a anifrolumab, ya a las 4 semanas (74).

También es de interés comentar el análisis post-hoc por dominios de los dos TULIP realizado por Morand et al., que informa diferencias especialmente marcadas a nivel esquelético, cutáneo y hematológico (75). Así mismo es interesante el estudio de Strand et al. mostrando una correlación entre la respuesta BICLA en los dos TULIP con diversos PROMS (76). Anifrolumab no ha demostrado un efecto claro sobre la aparición de brotes, aunque un análisis pool de los ensayos TULIP-I y TULIP-II informan de una posible reducción de brotes en el brazo de Anifrolumab (77).

Respecto a la llamada “firma de interferón”, si bien en los subgrupos con firma de interferón “baja” se encontró menor probabilidad de respuesta en los ensayos clínicos pivotaes (TULIP 1 y TULIP 2), estos subgrupos resultaron numéricamente pequeños. Por tanto, y teniendo en cuenta la falta de estandarización de la “firma de interferón”, el GE considera que no se pueda hacer ninguna recomendación de cara a considerar este elemento en la elección de uno u otro biológico.

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) (78). Tras ajuste mediante un *propensity score* de desarrollo de daño, el cambio medio en el SDI fue 0,416 puntos inferior (IC 95%: -0,582, -0,249; p < 0,001) en el brazo de anifrolumab que en el brazo control. Los pacientes del grupo de anifrolumab tuvieron un 59,9% menos de probabilidades de experimentar un aumento de la SDI en un plazo de 208 semanas.

Aspectos relacionados con la seguridad de anifrolumab

La mayoría de los EA objetivados en los diferentes estudios son acordes a lo referido en la ficha técnica del fármaco (79). Los más frecuentes son el aumento de infecciones de vías respiratorias altas, con aumento de eventos adversos graves asociados a COVID 19, en su mayoría durante la pandemia, antes de disponer de las vacunas. 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, este último porcentaje con una dosificación inicial superior a la aprobada (900mg/mes los 3 primeros meses). Las reacciones por hipersensibilidad al fármaco fueron frecuentes durante las primeras 6 infusiones, si bien en la mayoría de los casos fueron leve-moderadas y no requirieron su suspensión. Las limitaciones principales de los ECA identificados incluyen el seguimiento relativamente corto y la selección de pacientes con menor riesgo de herpes zóster (HZ) y otras infecciones. Es necesario disponer de datos clínicos en vida

real que amplíen información sobre la seguridad del fármaco en términos de infección. Asimismo, la incidencia numéricamente mayor de tuberculosis latente y de gripe en algunos de estos trabajos, requiere mayor seguimiento. 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)]. Los EA inmuno-relacionados de malignidad y los eventos cardiovasculares agudos mayores fueron bajos y comparables entre los grupos, si bien es necesario resaltar que el seguimiento es corto como para poder reunir suficientes eventos que permitan examinar con fiabilidad este aspecto de la seguridad. Los datos de mortalidad, aunque son numéricamente mayor que en el placebo no se prestan a conclusiones fiables por el escaso tamaño muestral, aspecto que requeriría al menos un mayor seguimiento.

Posicionamiento del GE

El GE considera que, en base a la evidencia descrita y a su experiencia clínica, el balance favorece al uso de anifrolumab para el tratamiento de las afectaciones no renales del LES en estos pacientes refractarios a los tratamientos convencionales. La evidencia en la que se basa esta decisión puede consultarse en el anexo 10.2.

Rituximab

Para este fármaco se identificó un ECA (80) y su análisis exploratorio (81), y cinco EO (82-86) con un total de 528 pacientes. La gran mayoría de los pacientes eran mujeres, con edades comprendidas entre 20 y 55 años y con enfermedad activa sin respuesta a la terapia convencional con GC y/o inmunosupresores.

Rituximab vs placebo

El estudio EXPLORER de **Merrill et al. 2010** (n=257) fue diseñado para evaluar la respuesta al rituximab (n=169) versus placebo (n=88) en pacientes con LES no renal moderado a grave que recibían inmunosupresión de fondo con un seguimiento de 52 semanas (80). Se administraron dos dosis, una al inicio y otra a los seis meses. Se ajustó la dosis de prednisona según la gravedad de la enfermedad, con un esquema de reducción gradual durante el estudio. El régimen inmunosupresor previo se mantuvo constante a lo largo del ensayo. Un análisis exploratorio del EXPLORER de **Merrill et al. 2011** evaluó las tasas de brotes en pacientes que lograron una respuesta inicial de baja actividad de la enfermedad (BILAG C o mejor en todos los órganos) durante el estudio, considerando definiciones alternativas para el brote (81).

La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada baja. La evidencia muestra que el tratamiento con rituximab frente a placebo, no parece mejorar la aparición de brotes ni el tiempo hasta brote. Tampoco parece tener un efecto claro sobre la mejora de la calidad de vida de los pacientes. Por otro lado, evidencia de muy baja calidad parece sugerir que puede tener un efecto beneficioso sobre la reducción de GC y las manifestaciones neuropsiquiátricas, pero no sobre la progresión del daño orgánico de acuerdo con SDI. Rituximab no parece tener una mayor tasa de eventos adversos generales que el placebo en los ECA, siendo los EA más frecuentes las reacciones agudas a la infusión (fiebre, hipotensión,

mialgia y erupción cutánea) las complicaciones infecciosas, sobre todo respiratorias (algunas de ellas oportunistas). La exposición detallada de la evidencia puede consultarse en el anexo 10.2.

Posicionamiento del GE

El GE considera que el balance derivado de la evidencia identificado probablemente no es favorable al tratamiento con rituximab, aunque basándose en su experiencia clínica, en casos de artritis refractarios a tratamiento inmunosupresor convencional, o biológico de primera línea (belimumab o anifrolumab) podría plantearse rituximab para control articular (mayor beneficio en casos de Rhupus, coincidencia con artritis reumatoide, FR+, ACPA+, o síndrome de Sjögren). Por lo general, considerando el total de efectos adversos de rituximab en pacientes con LES y el hecho de su utilización en pacientes graves y refractarios a otras terapias, los beneficios pueden exceder el riesgo de los posibles EA.

Otras consideraciones

Evidencia de baja o muy baja calidad proveniente de estudios observacionales, varios de ellos retrospectivos y sin grupo comparador (n total= de 271) (82-86), indica que rituximab podría resultar eficaz en la reducción del número de brotes (**Sans-Paola et al. 2023**) (84), la supervivencia libre de brotes (**Serris et al. 2018**) (82), la reducción de corticoides (**Cassia et al. 2019**) (85), y las manifestaciones neuropsiquiátricas (**Tokunaga et al. 2007**) (86); sin embargo, no pareció ser eficaz en la progresión daño orgánico medido por SDI (**Cassia et al. 2019**) (85).

Aspectos relacionados con la seguridad de rituximab

Los estudios observacionales de vida real para evaluar la seguridad de rituximab, generalmente, son heterogéneos en cuanto a la inclusión de pacientes, es frecuente que incluyan pacientes con otras enfermedades no reumáticas (neurológicas, neoplasias), dándose además la circunstancia de que la definición de EA es variable entre ellos (87, 88). La neutropenia no siempre se asocia a infección, por lo tanto, se puede considerar no grave en algunos casos y suele autolimitarse. El riesgo de infección es mayor con el protocolo de linfoma (4 dosis semanales de 375mg/m²) frente al protocolo de 2 dosis de 1g separadas 15 días. Por otro lado, no es lo mismo un único ciclo de rituximab (1 gramo día 1 y 15) que varios ciclos mantenidos en el tiempo, que aumentan el riesgo de hipogammaglobulinemia, principalmente IgM, seguida de IgG. El riesgo de infección (sobre todo en tracto respiratorio superior) aparece vinculado con el déficit de IgG, por lo que es fundamental monitorizar niveles de inmunoglobulinas en estos pacientes (89-91). Es importante mencionar el riesgo de rituximab e infección por COVID-19 grave que está bien establecido, si lo comparamos con otros tratamientos inmunosupresores (90, 92, 93). Respecto a las reacciones infusionales, no infrecuentes, pero en general no graves, produciéndose sobre todo en las primeras infusiones.

Si tenemos en cuenta también otras enfermedades inmunomediadas no reumatológicas y/o neoplasias hematológicas, otros efectos adversos relevantes a considerar serían: el síndrome de liberación de citoquinas; reacciones inmunes tardías como enfermedad del suero (que contraindicaría nuevas infusiones de rituximab); infecciones, las más frecuentes de vías respiratorias incluyendo también neumonías; neoplasias como reactivación de sarcoma de Kaposi, riesgo aumentado de melanoma (en algún estudio); eventos cardiovasculares; EA digestivos: náuseas, vómitos, diarreas, hemorragias, dolor abdominal, apendicitis; hematológicas: citopenias (a destacar neutropenia); neurológicas: síntomas neuropsiquiátricos,

cefalea, fatiga; y cutáneos: prurito, *rash*, eritema, púrpura. Con todo, estos efectos tienden a ser menos frecuentes en las enfermedades inmunomediadas cuando se compara con el empleo de rituximab en otras indicaciones (94).

Equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación

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. Tanto belimumab como anifrolumab, son capaces de reducir costes indirectos, al controlar mejor la enfermedad, y capacidad para reducir GC. Los pacientes tienen menos brotes, se hospitalizan menos veces y tienen menos comorbilidad vinculada a los GC. 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.

El GE, en base a su propio criterio, considera que la intervención probablemente no tenga impacto en la equidad ya que el acceso a estos fármacos suele ser uniforme en la mayoría de los hospitales. Sin embargo, se produjeron discrepancias en este punto dentro del grupo. El acceso a los fármacos de alto impacto económico para psoriasis muestra variabilidad por comunidades autónomas y locales. Estas diferencias se asocian, además, con la consecución de actividad mínima de enfermedad. Ante esta realidad, es probable que las diferencias en equidad sean similares para los fármacos de alto impacto económico con indicación en lupus (95, 96).

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 anifrolumab, por su más reciente desarrollo clínico, aprobación y comercialización. 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 (97). Además, el perfil de seguridad es relativamente aceptable, teniendo en cuenta que generalmente se utilizan en pacientes con afectación grave. Además, el GE observa que es factible la implementación para el uso de belimumab y anifrolumab. En el caso de rituximab, al no estar aprobado en ficha técnica para el LES y ser necesaria la autorización de la farmacia 0 de la dirección del hospital para su uso, su implementación podría presentar complicaciones.

Valoración de los desenlaces por parte de los pacientes

El GE, en base a su propio criterio, considera que el índice CLASI mide a la vez diversos parámetros muy distintos, lo que podría generar incertidumbre para los pacientes. DAS28 incluye la autopercepción del paciente lo que aumentaría su valor.

6.2. En pacientes con nefritis lúpica ¿cuál es la eficacia y seguridad de los tratamientos biológicos?

El último consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el LES se publicó en el año 2013 y no fue desarrollado para incluir preguntas específicas sobre la nefritis lúpica (NL). Desde entonces, se han acumulado evidencias acerca del efecto favorable de ciertas terapias biológicas en la NL, siendo belimumab el único que, desde el año 2021, cuenta con indicación para la NL en su ficha técnica. La NL es la manifestación del LES que conlleva más morbimortalidad a la enfermedad. Entre un 20 a 60% de pacientes con LES desarrolla NL en el curso de su evolución, lo que influye directamente en su calidad de vida y pronóstico vital. La aparición de nuevas moléculas y tratamientos inmunomoduladores hacen posible un mejor abordaje terapéutico de estos pacientes lo que supone una mejora de la respuesta renal, una disminución de las recaídas, disminución de la progresión del daño orgánico, así como un ahorro de GC y la consecuente mejoría del pronóstico y calidad de vida de nuestros pacientes.

Recomendaciones

Recomendación 6: En nefritis lúpica proliferativa activa se recomienda añadir belimumab al tratamiento estándar de inducción desde el inicio, salvo en los casos en que se considere más apropiado un anti-calcineurínico en primera línea (*Recomendación fuerte a favor*).

Recomendación 7: En aquellos pacientes con nefritis lúpica, incluyendo clases proliferativas y clase V, que sean refractarios o intolerantes a belimumab asociado al tratamiento inmunosupresor estándar, se sugiere el tratamiento con obinutuzumab o rituximab (*Recomendación débil a favor*).

Recomendación 8: En aquellos pacientes con nefritis lúpica con microangiopatía trombótica se puede considerar añadir eculizumab a la terapia estándar. (*Recomendación débil a favor*).

Recomendación 9: En mujeres embarazadas con nefritis lúpica activa sin otras alternativas terapéuticas, se puede considerar el uso de belimumab. (*Recomendación de BPC*).

Consideraciones clínicas relevantes:

- Consideraciones de implementación
 - Previo al tratamiento con eculizumab, se debe considerar la vacunación del paciente frente al meningococo y otras bacterias encapsuladas y en un elevado porcentaje puede ser necesario mantener profilaxis antibiótica.
 - El GE se inclina por biterapia inmunosupresora con belimumab más derivados del ácido micofenólico en todos los casos de pacientes con nefritis lúpica proliferativa, salvo en aquellos en los que se considere más apropiado un anticalcineurínico que una terapia biológica, siempre en asociación con derivados del ácido micofenólico.

Justificación

En base a unos efectos deseables que el GE considera entre moderados y grandes y un buen perfil de seguridad, se ha formulado una recomendación fuerte a favor del uso de belimumab en pacientes con nefritis lúpica proliferativa activa añadido al tratamiento estándar de inducción desde el inicio, con la excepción de los casos en que se considere más apropiado un anti-calcineurínico en primera línea.

Además, se establece dos recomendaciones débiles a favor una del uso de obinutuzumab o rituximab en los pacientes con nefritis lúpica que sean refractarios o intolerantes a belimumab asociado al tratamiento inmunosupresor estándar, y otra de considerar añadir eculizumab a la terapia estándar en los pacientes con nefritis lúpica con microangiopatía trombótica.

Por último, en base a la experiencia clínica del GE, una recomendación de buena práctica clínica sugiere el uso de belimumab mujeres embarazadas con nefritis lúpica activa sin otras alternativas terapéuticas.

Justificación detallada

Belimumab

Se identificaron un ECA y una serie de estudios post-hoc que analizaron el efecto de belimumab en pacientes con NL. El ECA BLISS-LN fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 104 semanas de duración, realizado en 107 centros de 21 países; los pacientes recibieron belimumab intravenoso en dosis de 10mg/kg (n=223) o placebo (n= 223) (98). Además, se identificaron, 4 estudios post-hoc de este ECA: **Anders et al 2023; Furie et al 2022; Yu et al 2023; Rovin et al 2022** (99-102). Adicionalmente, 2 estudios, **Tan et al 2023** (103) (n=61) y **Gatto et al 2021** (104) (n=91), analizaron belimumab sin comparador, en dosis de 10 mg/kg semanas 0, 2, 4 y cada 4 semanas. Por último, el uso de belimumab en combinación con rituximab (n=12) fue informado en un estudio sin grupo comparador por **Kraaij et al 2021** (105).

La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada moderada debido a la heterogeneidad de los estudios.

Los resultados de la revisión de la evidencia identificada muestran que el tratamiento con belimumab logra, en la población con NL, una mayor frecuencia de respuesta renal completa frente a placebo en la población global y especialmente en pacientes con recaída de nefritis, que no usaron pulsos de GC y que tenían una ratio proteína/creatinina basal < 3. Podría tener efecto protector así mismo frente a la aparición de enfermedad renal crónica y brote renal. Su efecto sobre el ahorro de GC no es concluyente en evidencia proveniente de ECA, aunque estudios en vida real apoyan su eficacia en ese aspecto. En cuanto a la seguridad, parece aumentar la tasa de eventos adversos generales frente a placebo, pero no de eventos graves o infecciones ni tampoco aumentar la mortalidad frente a placebo. La valoración detallada de la evidencia puede consultarse en el anexo 10.2.

Debido a unos efectos deseables que el GE considera entre moderados y grandes, y su buen perfil de seguridad, el balance de los efectos favorece claramente el uso de belimumab para el control de la NL como biológico de primera línea. Añadido a la terapia estándar se observa una superioridad significativa frente a placebo para obtener respuesta en el tratamiento combinado de la NL desde el inicio. Belimumab ha demostrado ser eficaz en las manifestaciones extrarrenales de los pacientes con NL, y parece enlentecer la progresión de la ERC y disminuir

las recidivas renales. Por último, su uso permitiría una reducción de la dosis de GC y una posible reducción de la progresión de las lesiones de cronicidad en la histología renal.

Rituximab

La RS de la evidencia identificó dos RS (**Stolyar et al. y Chen et al.**) (106, 107) , que incluyen un ECA que comparó rituximab más micofenolato vs micofenolato más placebo (108). Además, se identificaron también un número destacable de estudios observacionales con un solo grupo (**Aloub et al. 2022** (109); **Al Omary et al. 2018** (110); **Alsahow et al. 2022** (111); **Bang et al. 2012** (112); **Barbosa Arana et al. 2022** (113); **Choi et al. 2022** (114); **Pinto et al. 2011** (115); **Roccatello et al. 2015** (116); **Tanaka et al. 2023** (117); **Terrier et al. 2010** (118); principalmente). Además, se incluyeron 2 ECA: 1 estudio de rituximab vs CFM vs micofenolato mofetilo (**Roccatello et al. 2021**) (116), otro que comparó rituximab vs micofenolato mofetilo (**El-Reshaid et al 2018**) (119). Por último, un estudio de cohortes prospectivo comparó rituximab vs ciclofosfamida (**Sharba et al. 2020**) (120).

La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada baja debido principalmente a la alta heterogeneidad entre los estudios identificados e imprecisión en los resultados (así como la ausencia de ECA fase III que sustenten la eficacia del rituximab en la NL, con un solo ECA, fallido, el estudio “LUNAR”). La evidencia muestra que el tratamiento con rituximab podría en algunos casos mejorar la respuesta renal completa y parcial, en monoterapia o combinado, aunque existe una gran variabilidad entre los estudios con respecto a los pacientes incluidos y el seguimiento de estos, entre otros parámetros, lo que no permite que se llegue a conclusiones robustas. Por otro lado, no parece existir evidencia de un efecto claro en cuanto a evitar el desarrollo de enfermedad renal crónica, entrada en diálisis y brotes renales. Rituximab podría lograr un efecto beneficioso sobre el ahorro de corticoides en los pacientes con NL, aunque se trata de evidencia de baja calidad. En la tasa de eventos adversos generales, posiblemente no la aumenta frente a placebo, aunque sí parece aumentar los eventos graves. Los datos de los estudios no permiten concluir que exista un aumento significativo de la mortalidad ni de la discontinuación del tratamiento. El GE discute si considerar la magnitud de los EA relacionados con el uso rituximab leves o moderados. La evidencia puede consultarse en el anexo 10.2.

En definitiva, de acuerdo con los resultados de los estudios publicados, no existe evidencia científica que respalde el uso de rituximab en los pacientes con NL.

Posicionamiento del GE

El GE, en base a su propio criterio, y en línea con lo sugerido por otras sociedades científicas (7), considera que rituximab no debe ser considerado un tratamiento de primera línea para la NL, pero que podría ser útil en casos de NL refractarios, en las recidivas, en la NL clase V o en pacientes que asocien manifestaciones hematológicas graves (121).

Otras consideraciones

El GE considera que rituximab es en general un fármaco bien tolerado, aunque, como se ha comentado anteriormente, puede incrementar el riesgo de padecer infecciones (reactivación de la infección por VHB y otras enfermedades virales , incluyendo la leucoencefalopatía multifocal progresiva), en gran parte debido a que puede producir hipogammaglobulinemia Además,

favorece el desarrollo de COVID19 grave en pacientes con LES (122), habiéndose comunicado casos de infección severa por COVID 19 y muertes en pacientes que recibían rituximab.

Anifrolumab

Un estudio evaluó el efecto de este fármaco en la NL. 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 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 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 sí 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. Estos últimos resultados pueden consultarse en el anexo 10.2.

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. No hay datos sobre la eficacia de las dosis aprobadas de anifrolumab en los pacientes con NL.

Posicionamiento del GE

El GE considera que con los resultados de los estudios hasta el momento actual es difícil extraer conclusiones firmes y, en el estado actual del conocimiento no se puede recomendar la intervención con anifrolumab en los pacientes con NL.

Obinutuzumab

Obinutuzumab es un anticuerpo humanizado anti CD20 de clase II, más eficiente en la ablación de linfocitos B tanto en sangre periférica como en órganos linfoides que el rituximab. Un ECA (ECA NOBILITY; **Furie et al. 2022**) (125) y un estudio post-hoc (**Rovin et al. 2024**) (126) (n=125),

han comparado obinutuzumab 1 g día al inicio y en semana 2, 24 y 26, vs placebo, ambos asociados a micofenolato mofetilo.

La calidad global de la evidencia para esta comparación fue considerada baja en la RS llevada a cabo para estas recomendaciones, al provenir de un único ensayo en fase II (y una de extensión del mismo). La evidencia muestra que obinutuzumab parece tener un efecto sobre la respuesta renal y el brote renal, a la vez que no parece haber una diferencia clara en la frecuencia de EA frente al placebo, aunque sí una tendencia a aumentar ligeramente las infecciones.

Sin embargo, reforzando lo anterior, se han publicado recientemente los datos del ECA fase III con obinutuzumab en NL, (REGENCY: vide infra) con resultados positivos que se comentan en el apartado de “otras consideraciones”, al no entrar en el cuerpo de evidencia de la RS.

Posicionamiento del GE

Tomando todo ello en consideración, el GE considera que el balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente favorece el uso de obinutuzumab, aunque se necesitan más estudios, especialmente de seguridad, para establecer en los próximos años el perfil del paciente con NL candidato a este fármaco.

Otras consideraciones

En el momento de cierre de estas recomendaciones (febrero de 2025) se han publicado de manera completa los resultados del ECA fase III REGENCY, sobre obinutuzumab en pacientes con NL activa (127). En el estudio, un 46,4% de los pacientes tratados con obinutuzumab más la terapia estándar (micofenolato mofetilo y GC) lograron una respuesta renal completa (RRC) a las 76 semanas, frente al 33,1% de los que recibieron al tratamiento estándar (micofenolato) más placebo. La seguridad fue acorde con el perfil ya conocido del fármaco, con mayor número de infecciones graves en el brazo de obinutuzumab. Las diferencias en incidencia de infección grave fueron en gran parte debidas a la COVID19, que ocasionó 2 muertes en el brazo de obinutuzumab y 1 en el brazo placebo, todas tempranamente en el desarrollo de la prueba, coincidiendo con la pandemia de COVID19. Dos objetivos secundarios mostraron beneficios estadística y clínicamente significativos con obinutuzumab: la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta renal completa con una reducción de GC < 7,5mg, y una mejora de la respuesta proteinúrica, ambas a las 76 semanas. Estos objetivos son importantes indicadores de buen control de la NL. 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.

Eculizumab

Se identificó 1 RS que informó 6 casos clínicos (**Sciascia et al. 2017**) (128) y otros 3 casos clínicos adicionales (**Raufi et al. 2016** (129); **Bermea et al. 2018** (130); **de Holanda et al. 2017** (131)). En estos tres últimos, el esquema de tratamiento fue: 900 mg semanal durante 4 semanas, seguido de 1200 mg a partir de semana 5. En ninguno de ellos se especifica el tratamiento adyuvante ni la duración del mismo.

La calidad global de la evidencia fue considerada baja, al provenir de descripciones de casos clínicos. La escasa evidencia muestra que el tratamiento con eculizumab podría mejorar la respuesta renal y los brotes renales, pero con una certeza muy baja basada en casos clínicos. Igualmente, los resultados sobre eventos adversos y discontinuación son igualmente escasos. La evidencia identificada corresponde a pacientes con microangiopatía trombótica, que es donde el GE considera que podría tener algún lugar en el tratamiento de los pacientes con NL.

No se identificó evidencia sobre **Ravulizumab** en pacientes con NL, a la espera de la finalización del estudio SANCTUARY (132).

Equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación

El GE, en base a su propio criterio, considera que las recomendaciones pueden aumentar la equidad en cuanto a prescripción de fármacos biológicos en el LES, homogeneizar los protocolos y la manera de trabajar en las diferentes regiones de España. En cuanto a la aceptabilidad de los tratamientos, considera que es muy probable que los pacientes con LES acepten el tratamiento con terapia biológica al igual que sus prescriptores porque este grupo de fármacos han mejorado el pronóstico de otras enfermedades autoinmunes articulares, en donde ya se implementan en su esquema de tratamiento habitual. Esto ha conllevado a una mejora de la calidad de vida. La implementación no debería presentar especiales dificultades para los fármacos belimumab y anifrolumab, al estar incluidos en ficha técnica para el tratamiento del LES. En cuanto al rituximab, se lleva utilizando por un largo periodo de tiempo en las indicaciones extrarrenales, fuera de ficha técnica, por lo que la posibilidad de presentar barreras a la hora de su implementación dependerá de cada centro.

Valoración de los desenlaces por parte de los pacientes

El GE, en base a su propio criterio, ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

7. Discusión y Conclusiones

Las terapias biológicas (TB) están cambiando muy favorablemente el panorama del manejo de los pacientes con LES. Pero la incorporación y consolidación de nuevas terapias dirigidas, fundamentalmente biológicas, eficaces y seguras, plantea nuevos retos al clínico, en lo concerniente a su óptima utilización y a las estrategias terapéuticas a desarrollar (133). La limitada evidencia disponible hace en ocasiones más difícil la toma de decisiones, en cuanto al posicionamiento terapéutico de las distintas TB y la elección entre unas u otras, por lo que la opinión de los expertos se hace particularmente pertinente.

Para fundamentar las 15 recomendaciones que contiene este documento, además de las revisiones sistemáticas de rigor, llevadas a cabo para responder a las preguntas PICO, se realizaron metaanálisis de los ECA disponibles para las TB aprobadas, esto es, belimumab y anifrolumab. Estos metaanálisis aportan, sin duda, solidez a las RS y, en ocasiones, nuevos matices sobre los resultados ofrecidos por los ECA aisladamente considerados.

Esta actualización no invalida aspectos referentes a las TB contenidos en las recomendaciones anteriores, que, a criterio de los expertos, no habían sufrido modificaciones relevantes. Por tanto, no se consideró eficiente llevar a cabo revisiones dirigidas a cuestiones como por ejemplo el papel de TB sin evidencia basada en ECA fase III, pero que pueden resultar útiles en para pacientes aislados, particularmente refractarios, como es el caso del abatacept o los agentes anti-TNF, que quedarían relegados a un uso marginal en la actualidad (9).

Respecto al valor añadido que aportan estas recomendaciones sobre lo contenido en la reciente actualización de las Recomendaciones EULAR de manejo del LES, referente a las TB en LES (7), lo más destacable es un mayor esfuerzo de concreción. Por un lado, respecto a la decisión del momento de inicio de la TB, especificando que se entiende por “control clínico inadecuado” con el tratamiento estándar, con recomendaciones de contenido más específico. Se perfilan, además, determinadas situaciones clínicas en las que se sugiere optar por un biológico frente a otro, facilitando la elección entre las diferentes TB disponibles. Así mismo, se plantea la introducción de la TB en pacientes que precisan más de 5 mg de prednisona (o equivalente) para mantener los objetivos terapéuticos, sin necesidad de que el paciente esté activo en el momento de iniciarla. Además, en base a los resultados del ECA BLIS-LN, donde se consiguió demostrar que tratar el brote lúpico renal desde el inicio con biterapia inmunosupresora (belimumab más micofenolato) resultaba en un mayor porcentaje de respuestas renales, sin poder identificarse claros predictores, que permitiesen identificar pacientes en los que la monoterapia pudiera haber bastado (134). La estrategia de la de terapia combinada desde el inicio, se alinea con la

reciente propuesta en ese sentido por parte del ACR, en su más reciente actualización de recomendaciones (135). El fundamento racional es claro, dada la posibilidad de sinergia con la terapia combinada (136), y la ventana de oportunidad del daño renal, que se sabe precoz en la NL (137-141) así como la seguridad de las combinaciones frente a la monoterapia (100, 142, 143).

Otros aspectos que merecen ser resaltados serían la inclusión de nuevos fármacos como el obinutuzumab, como una alternativa terapéutica para la nefritis lúpica refractaria, un anti-CD20 de segunda generación mucho más eficiente en ablación del linfocito B que el rituximab y que se ha mostrado, en combinación con MFM, superior a la monoterapia (127), así como la potencial utilidad de terapias dirigidas al bloqueo del complemento, como el eculizumab, en situación de microangiopatía trombótica (128). Probablemente como consecuencia del alto nivel de inmunosupresión que supone una ablación intensa de células B junto con los efectos de MFM sobre el linfocito T, explican que, en el ECA mencionado, las infecciones resultasen estadísticamente más frecuentes en el brazo de obinutuzumab. Hasta no disponer de más datos, esta nueva y prometedora terapia quedaría reservada para casos graves (127).

Estas recomendaciones ofrecen un posicionamiento más preciso de las terapias biológicas en el LES, sugiriendo situaciones concretas en las que se podría considerar un biológico sobre otro en primera línea. Por primera vez aparece posicionado obinutuzumab como una terapia biológica alternativa con sustento en la evidencia, para la nefritis lúpica.

En cuanto a las limitaciones de estas recomendaciones, en lo concerniente a la revisión sistemática cabría mencionar, en primer lugar, las derivadas de las medidas de desenlace elegidas. En este sentido, no se consideraron separadamente los cambios en las medidas de actividad por órganos de los índices globales, por no estar validadas para ese uso en LES. Otra limitación es que los estudios posteriores a diciembre de 2023 quedaron fuera de la evaluación GRADE, si bien fueron también considerados por el GE en sus deliberaciones. Finalmente, conviene puntualizar que la mayoría de las recomendaciones resultaron basadas en “Buena Práctica Clínica” o con fuerza de recomendación “Débil” (11/15), limitación inherente al grado de certeza de la evidencia disponible. Las fortalezas, además del rigor de las RS acompañadas de metaanálisis cuando posible o pertinente y la implementación de la metodología GRADE, estriban en la multidisciplinariedad, que incluye la participación de un paciente, el esfuerzo de concreción de las diferentes situaciones clínicas, una definición propia de gravedad (que ha sido recientemente validada) y la inclusión de novedades terapéuticas muy recientes.

Conclusiones

- Estas recomendaciones ofrecen un posicionamiento, más preciso, de las TB en el LES, además de información actualizada, comparadas con las recomendaciones EULAR-2023, con las que se alinean en muchos aspectos.
- Belimumab atesora un importante volumen de evidencia en eficacia y seguridad, procedente de ECA y de estudios observacionales en vida real, tanto en LES global como en la nefritis lúpica en particular.
- Anifrolumab constituye también una TB demostradamente eficaz en LES no renal, con datos prometedores en seguridad, pero con menos volumen de evidencia tanto en términos de ECA como en vida real.
- La terapia ablativa de linfocitos B sigue jugando un papel en pacientes graves refractarios, reforzado tras la aparición de nuevos fármacos prometedores como el obinutuzumab.

8. Agenda de Investigación

- El GE considera que se debe investigar más el uso precoz de terapias biológicas en primera línea versus abordaje clásico secuencial.
- Son necesarios estudios que permitan definir los candidatos a tratamiento en primera línea con terapias biológicas.
- Se precisan estudios sobre la eficacia en los diferentes dominios, con ensayos también separando formas específicas de manifestaciones cutáneas
- Se debe investigar la comparación directa entre tratamientos biológicos como belimumab y anifrolumab.
- Se necesitan estudios que comparen tratamientos biológicos en monoterapia frente a combinados con inmunosupresores clásicos.
- Las futuras investigaciones deberán establecer los predictores de respuesta a una u otra terapia biológica (biomarcadores, otros).
- Se constata la necesidad de generar datos en vida real con los biológicos más recientes, esto es anifrolumab y obinutuzumab. Especialmente en lo referente al daño orgánico.
- Nuevos estudios deberían investigar el posicionamiento de obinutuzumab en la nefritis lúpica.
- Se necesita testar la seguridad de las terapias biológicas no ablativas en el embarazo.

9. Responsabilidades éticas, agradecimientos y declaración de intereses

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

FINANCIADOR

Fundación Española de Reumatología

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la labor y comentarios de María José Cuadrado, revisora externa de este documento de recomendaciones.

Especial agradecimiento a José Luis Pablos, director de la Unidad de Investigación de la SER, por contribuir a preservar la independencia de esta GPC.

Declaración de intereses

Íñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa ha recibido financiación de Astra-Zeneca para la asistencia a cursos/congresos; así como honorarios de GSK, Astra-Zeneca y Otsuka en conceptos de ponencias y consultoría como advisory board. También ha recibido ayuda económica de Astra-Zeneca para la financiación de una investigación.

Noé Brito García ha declarado ausencia de intereses.

María Galindo Izquierdo ha recibido financiación para reuniones, congresos/cursos u honorarios como ponente de Abbvie, GSK, Astra-Zeneca, Otsuka, Roche y Lilly. Ha recibido financiación de programas educativos o cursos de GSK, Astra-Zeneca, Vifor y Chiesi, así como realizada consultoría para GSK, Astra-Zeneca, Otsuka.

Jaime Calvo Alen ha recibido financiación de Astra-Zeneca para la asistencia a cursos/congresos y honorarios como ponente de GSK y Astra-Zeneca. También ha realizado labores de consultoría para Astra-Zeneca y Otsuka.

Irene Altabás González ha recibido financiación para reuniones, congresos/cursos u honorarios como ponente de UCB, GSK y Astra-Zeneca.

Beatriz Tejera Segura ha declarado ausencia de intereses.

Tarek Carlos Salman Monte ha declarado ausencia de intereses.

José María Pego-Reigosa ha recibido financiación para reuniones, congresos/cursos de Astra-Zeneca, honorarios como ponente de GSK, Astra-Zeneca, Pfizer y Lilly, ha realizado consultoría para GSK, Astra-Zeneca y Otsuka, y ha percibido ayuda económica para la financiación de una investigación de GSK International y Pfizer International.

Enrique Morales Ruiz ha recibido honorarios como ponente de GSK, CSL Vifor y Otsuka, y Financiación de programas educativos o cursos de AZ Alexion.

Ignacio García Doval ha recibido financiación para asistencia a congresos y honorarios como ponente de Sanofi

Pilar Pazos Casal ha declarado ausencia de intereses.

10. Anexos

10.1 Abreviaturas

ACR: *American College of Rheumatology*

BILAG: *British Isles lupus assessment group index*

BPC: Recomendación de buena práctica clínica

CLASI: *Cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index*

DAS: *Disease activity score*

EA: Eventos adversos

ECA: Ensayo controlado aleatorizado

ENA: Estudios no aleatorizados

EO: Estudio observacional

EULAR: *The European alliance of associations for rheumatology*

GC: Glucocorticoides

HZ: Herpes zóster

GE: Grupo elaborador

LES: Lupus eritematoso sistémico

LLDAS: *Lupus low disease activity state*

NI: No informado

NL: Nefritis lúpica

NS: No significativo

PGA: *Physician global assessment*

PROS: *Patient reported outcomes*

RR: Riesgo relativo

RS: Revisión sistemática

SC: Subcutánea

SER: Sociedad Española de Reumatología

SDI: *SLICC/ACR damage index*

SLEDAI: *Systemic lupus erythematosus disease activity index*

SLICC: *Systemic lupus international collaborating clinics*

SoC: *Standard of care*

TB: Terapias biológicas

VS: Versus

VVZ: Virus de la varicela zóster

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?

Paciente: Pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados de lupus eritematoso sistémico (LES) no renal.

Intervención: Anticitocinas: anifrolumab. Antilinfocito B: rituximab, belimumab.

Comparación: Placebo, otros tratamientos farmacológicos, no comparación.

Desenlaces/resultados (outcomes): Respuesta índice SRI4, Respuesta índice BICLA, Remisión, LLDAS; aparición de brote leve/moderado y grave (SFI Index u otros), tiempo hasta brote, nº de brotes; ahorro de corticoides; evitar aparición o progresión del daño orgánico (nueva aparición, medido por SLICC/ACR Damage Index); *patient reported outcomes* (PROs; instrumentos de CVRS genéricos y específicos). SF-36; eventos adversos y toxicidad al fármaco: tratamiento; Infección; trastornos psiquiátricos, otros; neoplasia; hospitalización; otros; Mortalidad. Discontinuación o suspensión de la terapia.

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 $n \geq 10$ pacientes).

a) ¿Es prioritario este problema?

- **Juicio:** Sí

Belimumab

Se identificaron siete ECA (36-42), un estudio extensión de uno de estos ECA BLISS-SC (43), y treinta y siete estudios no aleatorizados (ENA). A continuación, se describen los resultados de los ECA y estudio de extensión por ser los que presentan evidencia de una mayor calidad.

Belimumab vs placebo

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** magnitud de los efectos deseables moderada.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Desenlaces	Belimumab	Placebo	Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Respuesta clínica SRI4 (52 semanas) 4 ECA ^{2-5 #}	866/1565 (55.3%)	439/1059 (41.5%)	RR 1.30 (1.20 a 1.42) p<0.001	-	⊕⊕⊕⊕ Alta CRÍTICA
Calidad de vida (SF-36 PCS Score); (52 semanas) 2 ECA ^{1,4 #} (n=802)	NI	NI	NA	DM= 1.60, IC95% [0.30-2.90] P=0.02	⊕⊕⊕○ Moderada ^a IMPORTANTE
Reducción dosis corticoides (reducción $\geq 25\%$) (52 semanas) 6 ECA ^{2-7 #}	404/2280 (17.7%)	395/2561 (15.4%)	RR 1.17 (0.92 a 1.49) p=0.19	26 más por 1000 (de 12 menos a 76 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta CRÍTICA
Reducción dosis corticoides (reducción $\geq 50\%$) (52 semanas); 2 ECA ^{1,4 #}	81/269 (30.1%)	52/268 (19.4%)	RR 1.59 (1.17 a 2.15) p=0.003	114 más por 1,000 (de 33 más a 223 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta CRÍTICA

Desenlaces	Belimumab	Placebo	Diferencia	Efecto relativo (95% IC)	Calidad e Importancia del desenlace (GRADE)
Aparición brotes (evaluado con: SFI) (52 semanas); 4* ECA ^{2-4,7 #}	185/1051 (17.6%)	209/1126 (18.6%)	RR 0.89 (0.54 a 1.47) p=0.65	20 menos por 1,000 (de 85 menos a 87 más)	⊕⊕○○ Baja ^{b, c} CRÍTICA
Evaluación Global del Médico (PGA) (semana 24) 1 ECA ⁴	187/290 (64.5%)	141/287 (49.1%)	OR 1.88 (1.35 a 2.63)	154 más por 1,000 (de 75 más a 226 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta IMPORTANTE
Fatiga (evaluado con: FACIT-Fatigue) (52 semanas) 1 ECA ⁵	149/335 (44.5%)	61/168 (36.3%)	OR 1.42 (1.05 a 1.94)	84 más por 1,000 (de 11 más a 162 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^e IMPORTANTE

SRI4: Systemic Lupus Erythematosus Responder Index 4; BICLA: Based Combined Lupus Assessment; ECA: ensayo clínico aleatorizado; NI: no indica; RR: Risk ratio; NA: no aplica.

Explicaciones:

a. El intervalo de confianza del 95% incluye tanto la ausencia de efecto como un beneficio/daño apreciable que supera una diferencia mínima clínicamente importante.

b. Disminuido un nivel por heterogeneidad sustancial.

c. Se detectó un muy amplio IC95% que cruza la línea del no efecto.

d. No valorable.

e. IC95% que cruza el umbral de relevancia clínica.

* Otros dos ECA valoraron la aparición de brotes vs placebo, uno sin diferencias significativas, (p>0.2080) (Wallace et al. 2009³³) y otro con 49% menos de riesgo de brote (Stohl et al. 2017³⁷).

#: metaanálisis propio llevado a cabo por los revisores de la evidencia.

Referencias:

- Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT, Petri MA, Ginzler EM, Chatham WW, McCune WJ, Fernandez V, Chevrier MR, Zhong ZJ, Freimuth WW. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009 Sep 15;61(9):1168-78. doi: 10.1002/art.24699. PMID: 19714604; PMCID: PMC2758229.
- Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, Sanchez-Guerrero J, Schwarting A, Merrill JT, Chatham WW, Stohl W, Ginzler EM, Hough DR, Zhong ZJ, Freimuth W, van Vollenhoven RF; BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011 Dec;63(12):3918-30. doi: 10.1002/art.30613. PMID: 22127708; PMCID: PMC5007058.
- Zhang F, Bae SC, Bass D, Chu M, Egginton S, Gordon D, Roth DA, Zheng J, Tanaka Y. A pivotal phase III, andomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea. *Ann Rheum Dis.* 2018 Mar;77(3):355-363. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211631. Epub 2018 Jan 2. PMID: 29295825; PMCID: PMC5867402.
- Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, Li EK, Thomas M, Kim HY, León MG, Tanasescu C, Nasonov E, Lan JL, Pineda L, Zhong ZJ, Freimuth W, Petri MA; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011 Feb 26;377(9767):721-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2. Epub 2011 Feb 4. PMID: 21296403.
- Stohl W, Schwarting A, Okada M, Scheinberg M, Doria A, Hammer AE, Kleoudis C, Groark J, Bass D, Fox NL, Roth D, Gordon D. Efficacy and Safety of **Subcutaneous Belimumab** in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheumatol.* 2017 May;69(5):1016-1027. doi: 10.1002/art.40049. Epub 2017 Apr 7. PMID: 28118533; PMCID: PMC5434872.
- 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, Thorneloe 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.
- Ginzler E, Guedes Barbosa LS, D'Cruz D, Furie R, Maksimowicz-McKinnon K, Oates J, Santiago MB, Saxena A, Sheikh S, Bass DL, Burriss SW, Gilbride JA, Groark JG, Miller M, Pierce A, Roth DA, Ji B. 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. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Jan;74(1):112-123. doi: 10.1002/art.41900. Epub 2021 Dec 9. PMID: 34164944; PMCID: PMC9300099.

LLDAS (lupus low disease activity state): El análisis post hoc de Oon et al. 2019 (144),mostró que pocos pacientes estaban en LLDAS al inicio del estudio (0% para BLISS-52 y 2.2% para BLISS-76). Sin embargo, más pacientes alcanzaron LLDAS con belimumab 10 mg/kg en la semana 52 en comparación con placebo en ambos ensayos (12.5% vs 5.8% en BLISS-52; 14.4% vs 7.8% en BLISS-76). También se observaron diferencias

significativas en semanas posteriores. Se observó una diferencia estadísticamente significativa también en la semana 44 en BLISS-52 entre el grupo de belimumab 1 mg/kg y placebo (11.52% vs 6.19%) y en la semana 72 en BLISS-76 entre belimumab 10 mg/kg y placebo (19.4% vs 10.29%).

Belimumab + Standard of Care (SoC) vs SoC

Se identificaron 2 estudios observacionales para esta comparación. El estudio de **Hasegawa et al. 2023** (145) (n=112) es una cohorte retrospectiva de pacientes japoneses que compara pacientes que recibieron belimumab con pacientes que pertenecen a otra cohorte tratados solo con SoC. Se realizó un emparejamiento por propensity score. El estudio tuvo un seguimiento de 12 meses en los que se evaluó remisión-medido por SLE DAS, recaídas en la tasa de brote, daño orgánico, reducción de esteroides y datos de seguridad. **Urowitz et al. 2019** (52), (n=259 pacientes del estudio BLISS LTE y 706 pacientes de la Toronto Lupus Cohort -TLC) fue un estudio post hoc longitudinal que comparaba pacientes del estudio BLISS LTE con pacientes clínica y demográficamente similares en el TLC. El estudio utiliza *Propensity-Score Matching* (PSM) para comparar pacientes tratados con belimumab en un estudio LTE con pacientes de una cohorte externa tratados solo con el estándar de atención, evaluando el impacto del belimumab en el daño orgánico durante 5 años. La línea de base para el estudio BLISS LTE (BLISS Long Term Study) fue la fecha de la primera exposición al belimumab (1 mg/kg o 10 mg/kg). Para los pacientes en el TLC, la línea de base fue la primera fecha en que obtuvieron un puntaje del Índice de Actividad de la Enfermedad del Lupus Eritematoso Sistémico-2000 (SLEDAI-2K) ≥ 6 , ya que este era un criterio de inclusión para el estudio principal BLISS LTE. Los pacientes en el TLC no recibieron belimumab sino SoC porque no estaba disponible en ese momento.

Reducción dosis corticoides: **Hasegawa et al. 2023**, informó de una discontinuación de corticosteroides y reducción de dosis media mayor en el grupo belimumab frente a placebo ($p < 0.01$) (145).

Daño orgánico: En **Hasegawa et al. 2023** el 35% de pacientes de ambos grupos (n=56 belimumab + SOC vs SoC) tuvieron un SDI > 1 . A los 12 meses, no hubo una diferencia significativa del cambio del SDI en cada uno de los grupos ni entre los grupos (145). **Urowitz et al. 2019** evaluó la diferencia en la progresión del daño orgánico y reportó que el cambio en la puntuación del SDI desde el inicio hasta el año 5 para los pacientes emparejados por PSM fue significativamente menor para los pacientes tratados con belimumab en comparación con el tratamiento estándar, menor aumento (-0.434 ; IC del 95% -0.667 a -0.201 ; $p < 0.001$) (52).

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** magnitud inapreciable.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Desenlaces	Belimumab 10mg/kg	Placebo	Efecto relativo (95% IC)	Efecto absoluto (95% IC)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
Evento adverso grave (52 semanas) 6 ECA ^{1-5,7 #}	274/2031 (13.5%)	230/1255 (18.3%)	RR 0.69 (0.43 a 1.12) p=0.14	57 menos por 1,000 (de 104 menos a 22 más)	⊕⊕○○ Baja ^{b, a} CRÍTICA
Infección grave (52 semanas) 4 ECA ^{1,2, 4,5 #}	44/1230 (3.6%)	40/955 (4.2%)	RR 1.01 (0.66 a 1.54) p=0.97	0 menos por 1,000 (de 14 menos a 23 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a CRÍTICA
Discontinuación debido a eventos adversos (52 semanas) 7 ECA ^{1-7 #}	200/4032 (5.0%)	167/3357 (5.0%)	RR 0.91 (0.74 a 1.11) p=0.34	4 menos por 1,000 (de 13 menos a 5 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta IMPORTANTE

Mortalidad por todas las causas (52 semanas) 7 ECA 1-7 #	26/5006 (0.5%)	14/3454 (0.4%)	RR 1.13 (0.59 a 2.14) p=0.71	1 más por 1,000 (de 2 menos a 5 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a CRÍTICA
SRI4: Systemic Lupus Erythematosus Responder Index 4; ECA: ensayo clínico aleatorizado; NI: no indica; RR: Risk ratio; NA: no aplica. Explicaciones: a. El intervalo de confianza del 95% incluye tanto la ausencia de efecto como un beneficio/daño apreciable que supera una diferencia mínima clínicamente importante. b. Disminuido un nivel por heterogeneidad sustancial. c. Se detectó un muy amplio IC95% que cruza la línea del no efecto. d. No valorable. #: metaanálisis propio llevado a cabo por los revisores de la evidencia. Referencias: Ver efectos deseables.					

En cuanto a las reacciones infusionales graves, éstas resultaron infrecuentes en todos los ensayos clínicos evaluados (Wallace et al 2013) (146). En el caso del ECA “BASE”, se observaron reacciones infusionales graves en el 0,4% de los pacientes en el brazo de belimumab versus 0,1% en el brazo con placebo placebo (42).

Tras finalizar la fase de doble ciego del estudio BLISS-SC, 662 pacientes pasaron a la extensión de 24 semanas de **Doria et al.** en 2018 evaluando la seguridad, tolerabilidad y eficacia del belimumab SC LES a largo plazo (43). Durante este periodo, todos recibieron 200 mg de belimumab SC semanal junto al tratamiento estándar. Los que recibieron placebo previamente (n=206) cambiaron a belimumab 200 mg SC semanal (grupo placebo-a-belimumab), mientras que los que recibieron belimumab (n=456) mantuvieron la misma dosis (grupo belimumab). Del total, 625 pacientes (94.4%) completaron la fase de extensión en etiqueta abierta, y 37 (5.6%) se retiraron, principalmente debido a eventos adversos, que se observaron con una frecuencia similar en ambos grupos de tratamiento (placebo-a-belimumab: 2.4%; belimumab: 2.9%).

- **Consideraciones adicionales:**

Un estudio observacional utilizó datos de un registro electrónico de salud de múltiples centros en EE.UU. en pacientes con LES, pero sin nefritis lúpica que iniciaron tratamiento con belimumab, azatioprina, metotrexato o micofenolato entre 2011 y 2021 (**Materne et al. 2023**) (55). Se diseñó y simuló un ensayo hipotético para estimar la incidencia acumulada y los *hazard ratios* de infecciones graves y hospitalización por infecciones graves comparando belimumab con cada inmunosupresor (metotrexato, azatioprina, micofenolato mofetil).

Evento adverso: Infección grave: Se realizaron análisis de la incidencia acumulada por año en todos los grupos comparativos, observándose una disminución significativa del riesgo de infección con belimumab cuando se compara con cada inmunosupresor por separado:

Belimumab (n=2841) vs Azatioprina (AZA) (n=6343): HR= 0,82 (95% CI 0,72 – 0,92).

Belimumab (n=2642) vs metotrexato (MTX)(n=8242): HR= 0,86 (95% CI 0,76 – 0,97).

Belimumab (n=2813) vs micofenolato mofetilo (MMF)(n=8407): HR= 0,69 (95% CI 0,61 – 0,78).

Así mismo, el **riesgo** comparativo de infección grave con belimumab comparando con cualquiera de los 3 inmunosupresores (AZA, MTX o MMF) el HR ajustado fue 0,79 (95% CI 0,71 – 0,87), a favor de belimumab.

Hospitalización por infección grave: el estudio informa las siguientes incidencias acumuladas por hospitalización a los 5 años, en los diferentes grupos comparadores:

-Belimumab vs AZA: 10.4% con belimumab vs 8,0% con AZA, con un HR 0,73 (IC 95%; 0,57 – 0,94).

-Belimumab vs MTX: 9.8% con belimumab vs 15,8% con MTX, con un HR 0,56 (IC 95%; 0,43–0,71).

-Belimumab vs MMF: 6.7% con belimumab vs 6,6% con MMF, con un HR 1,02; (IC 95%; 0,79–1,33).

El riesgo comparativo de hospitalización por infección grave de belimumab comparando con cualquiera de los 3 inmunosupresores (AZA, MTX o MMF) el HR ajustado fue de 0.73 (95% CI 0.59–0.91) a favor de belimumab.

d) ¿Cuál es la calidad/certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** La calidad global de la evidencia se consideró Moderada/Baja para la comparación Belimumab vs Placebo; y muy baja para la comparación Belimumab vs tratamiento habitual.

- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna “Calidad/certeza de la evidencia e Importancia” en la tabla de evidencia más arriba.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Está a favor de la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver secciones superiores.

--

Anifrolumab

Se identificaron 4 ECA (Furie et al. 2017; Furie et al. 2019; Morand et al. 2020; Bruce et al 2021) (60-63), un estudio de extensión de uno de estos ECA (Kalunian et al 2023) (64), y cuatro estudios no aleatorizados (1 EO, 2 open-label studies, 1 post-hoc analysis) (26, 65-68).

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** magnitud de los efectos deseables moderada.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Desenlaces	anifrolumab (300 mg)	Placebo	Efecto relativo (95% IC)	Efecto absoluto (95% IC)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
Respuesta clínica SRI4 (seguimiento: 24 semanas) 2 ECA 1,3 #	187/476 (39.3%)	93/286 (32.5%)	RR 1.34 (0.84 a 2.15) p=0.22	11 más por 100 (de 5 menos a 37 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a, d} CRÍTICA
Respuesta clínica SRI4 (seguimiento: 52 semanas) 3 ECA 1-3 #	235/459 (51.2%)	173/468 (37.0%)	OR 1.91 (1.11 a 3.28) P=0.02	16 más por 100 (de 2 más a 29 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a CRÍTICA
Respuesta clínica BICLA (seguimiento: 52 semanas) 3 ECA 1-3 #	222/459 (48.4%)	137/467 (29.3%)	OR 2.25 (1.72 a 2.95) p<0.00001	19 más por 100 (de 12 más a 26 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta CRÍTICA
Reducción dosis de prednisona a ≤10 mg/día (52 semanas) 3 ECA 1-3 #	155/356 (43.5%)	75/249 (30.1%)	RR 1.46 (1.16 a 1.84) P=0.001	14 más por 100 (de 5 más a 25 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b CRÍTICA
Fatiga escala FACIT-F (52 semanas) 1 ECA ¹	41/96 (42.7%)	34/98 (34.7%)	OR 1.46 (0.89 a 2.38) P=ns	9 más por 100 (de 3 menos a 21 más)	⊕⊕○○ Baja ^{e, b, c} IMPORTANTE
Componente físico SF36- mejora ≥ 3.1 puntos (52 semanas); 1 ECA ¹	48/99 (48.5%)	40/102 (39.2%)	OR 1.51 (0.94 a 2.44) P=ns	10 más por 100 (de 1 menos a 22 más)	⊕⊕○○ Baja ^{e, b, c} IMPORTANTE
Componente mental SF-36 - mejora ≥ 3.8 (52 semanas); 1 ECA ¹	36/99 (36.4%)	27/102 (26.5%)	OR 1.68 (1.00 a 2.79) P=0,05	11 más por 100 (de 0 menos a 24 más)	⊕⊕○○ Baja ^{e, b, c} IMPORTANTE

Desenlaces	anifrolumab (300 mg)	Placebo	Efecto relativo (95% IC)	Efecto absoluto (95% IC)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
Pacientes que alcanzan LLDAS (52 semanas) 1 post hoc de 2 ECA) 4	108/360 (3060%)	72/366 (19,6%)	OR 1,8 (1,3 a 2,5) p=0,0011		⊕⊕○○ Baja f IMPORTANTE
Pacientes que alcanzan remisión (52 semanas) 1 post hoc de 2 ECA) 4	55/360 (15,3%)	28/366 (7,6%)	OR 2,2 (1,4 a 3,6) p=0,0013		⊕⊕○○ Baja f IMPORTANTE

SRI4: Systemic Lupus Erythematosus Responder Index 4; BICLA: Based Combined Lupus Assessment; ECA: ensayo clínico aleatorizado; NI: no indica; RR: Risk ratio; ns: no estadísticamente significativo.

Explicaciones:

- El análisis estadístico muestra una heterogeneidad que puede ser sustancial.
- No se cumple el tamaño óptimo de información.
- Intervalo de confianza muy amplio.
- Intervalo de confianza amplio probablemente debido a alta heterogeneidad.
- NA
- Resultados provenientes de análisis post hoc.

#: metaanálisis propio llevado a cabo por los revisores de la evidencia.

Referencias:

- Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K, Brohawn P, Illei GG, Drappa J, Wang L, Yoo S; CD1013 Study Investigators. Anifrolumab, an Anti-Interferon- α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Feb;69(2):376-386. doi: 10.1002/art.39962. PMID: 28130918; PMCID: PMC5299497.
- Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, Bae SC, Brohawn PZ, Pineda L, Berglind A, Tummala R; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2020 Jan 16;382(3):211-221. doi: 10.1056/NEJMoa1912196. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31851795.
- Furie RA, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Kalunian KC, Vital EM, Lawrence Ford T, Gupta R, Hiepe F, Santiago M, Brohawn PZ, Berglind A, Tummala R; TULIP-1 study investigators. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol.* 2019 Dec;1(4):e208-e219. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30076-1. Epub 2019 Nov 11. PMID: 38229377.
- 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.

Reducción de corticoides a largo plazo: En el estudio de extensión de **Kalunian et al. 2023** (64), se observó una menor proporción de pacientes recibiendo dosis medias de corticoides >7.5 mg/día en el grupo de anifrolumab 300 mg en comparación con el grupo de placebo durante los 4 años que abarcaron los períodos TULIP y de extensión. Al final del estudio de extensión (año 4), el 9.9% de los pacientes en el grupo de anifrolumab 300 mg recibían >7.5 mg/día de glucocorticoides, mientras que en el grupo de placebo esta cifra fue del 29.3%. Además, durante cada uno de los 4 años del período TULIP + LTE, la dosis acumulativa de corticoides fue menor en el grupo de anifrolumab 300 mg en comparación con el grupo de placebo.

Aparición de brotes: En el estudio de **Furie et al. 2019** (61), la tasa de brotes anualizada (basada en BILAG) a las 52 semanas no difirió significativamente entre los grupos de anifrolumab 300mg (0.60) y el placebo (0.72) (RR=0.83, IC del 95%=0.60-1.14, p=0.258). El estudio de **Morand et al. 2020** (62) informó una tasa de brotes anualizada que tampoco difirió significativamente entre el grupo tratado con anifrolumab y el grupo de placebo (0.43 y 0.64, respectivamente) a las 52 semanas (RR=0.67, IC del 95%= 0.48-0.94; P=0.08). En la misma línea, la tasa global anualizada de brotes reportada en el estudio de **Kalunian et al. 2023** (64) fue de 0.1 en el grupo combinado de anifrolumab 300 mg y de 0.2 en el grupo combinado de placebo; la mayoría de los brotes fueron de leve a moderada severidad.

Progresión daño orgánico - Índice de Daño del Sistema (SDI): Durante el estudio de extensión (3 años) de Kalunian et al. 2023 (64), la puntuación media global de SDI se mantuvo estable en ambos grupos.

Información adicional: dos estudios observacionales sin grupo comparador que estudiaron anifrolumab (Chatham et al. 2021 (66) y Miyazaki et al. 2023⁴³ (65)), mostraron resultados acordes con lo anterior en términos de efectos deseables.

Anifrolumab 300mg vs Anifrolumab 100 o 1000mg

Se identificó un estudio **Tanaka et al. 2020** (n=17) de muy baja calidad para la comparación tres cohortes de pacientes que recibieron de manera escalonada diferentes dosis de anifrolumab [100, 300, o 1000 mg en la etapa 1 y anifrolumab 300 mg en la segunda etapa] con un seguimiento de 156 semanas (68).

Respuesta SRI4: se observó una respuesta SRI4 con reducción progresiva de corticoides en dos de los 12 pacientes con datos disponibles en el día 169 (100mg n=1, 300 mg n=1, y 1000 mg n=0) y en dos de los 11 pacientes con datos disponibles en el día 365 (100 mg n=1, 300 mg n=1, y 1000 mg n=0).

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** magnitud pequeña.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Desenlaces	anifrolumab (300 mg)	Placebo	Efecto relativo (95% IC)	Efecto absoluto (95% IC)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
Evento adverso graves - frecuencia (52 semanas); 4 ECA ^{2-5 #}	58/472 (12.3%)	80/476 (16.8%)	RR 0.73 (0.54 a 1.00) P=0.05	5 menos por 100 (de 8 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b CRÍTICA
Mortalidad (seguimiento: 52 semanas); 4 ECA ^{2-5 #}	2/472 (0.4%)	0/476 (0.0%)	RR 3.05 (0.32 a 29.18)	0 menos por 100 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ Baja ^{b, c} CRÍTICA
Evento adverso graves (seguimiento 4 años) 1 ECA+Extensión ^{1,2}	58/257 (22.6%)	28/112 (25%)	NS	-	⊕⊕○○ Baja CRÍTICA
Herpes Zoster (seguimien: 52 semanas); 4 ECA ^{2-5 #}	28/472 (5.9%)	8/476 (1.7%)	RR 3.30 (1.57 a 6.95)	4 más por 100 (de 1 más a 10 más)	⊕⊕○○ Baja ^{b, c} IMPORTANTE
<i>También significativo en la dosis 1000mg: RR=4.81, 95% IC=1.08-21.41; P=0.04</i>					

SRI4: Systemic Lupus Erythematosus Responder Index 4; BICLA: Based Combined Lupus Assessment; ECA: ensayo clínico aleatorizado; NI: no indica; RR: Risk ratio.

Explicaciones:

- El análisis estadístico muestra una heterogeneidad que puede ser sustancial.
- No se cumple el tamaño óptimo de información.
- Intervalo de confianza muy amplio.
- Intervalo de confianza amplio probablemente debido a alta heterogeneidad.

#: metaanálisis propio llevado a cabo por los revisores de la evidencia.

Referencias:

- 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.
- Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K, Brohawn P, Illei GG, Drappa J, Wang L, Yoo S; CD1013 Study Investigators. Anifrolumab, an Anti-Interferon- α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Feb;69(2):376-386. doi: 10.1002/art.39962. PMID: 28130918; PMCID: PMC5299497.
- Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, Bae SC, Brohawn PZ, Pineda L, Berglind A, Tummala R; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2020 Jan 16;382(3):211-221. doi: 10.1056/NEJMoa1912196. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31851795.
- Furie RA, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Kalunian KC, Vital EM, Lawrence Ford T, Gupta R, Hiepe F, Santiago M, Brohawn PZ, Berglind A, Tummala R; TULIP-1 study investigators. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol.* 2019 Dec;1(4):e208-e219. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30076-1. Epub 2019 Nov 11. PMID: 38229377.
- Bruce IN, Nami A, Schwetjé E, Pierson ME, Rouse T, Chia YL, Kuruvilla D, Abreu G, Tummala R, Lindholm C. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of subcutaneous anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus, active skin disease, and high type I interferon gene signature: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Rheumatol.* 2021 Feb;3(2):e101-e110. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30342-8. Epub 2020 Nov 20. PMID: 38279367

Otros eventos de infección: informados en los 4 ECA considerados (60-63), incluyeron infección por tuberculosis (RR=2.09, 95% IC=0.54-8.16, P=0.29), infección oportunista (RR=0.84, 95% IC=0.10-6.69, P=0.87), infección no oportunista (RR=0.72, 95% IC= 0.39-1.35, P=0.31), infección del tracto urinario (RR=0.83, 95% IC=0.62-1.11, P=0.21) e influenza (RR=1.62, 95% IC= 0.83-3.13, P=0.15). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de anifrolumab y placebo.

Eventos adversos relacionados con infecciones del tracto respiratorio: En los 4 ECA considerados (60-63), en comparación con el placebo, los pacientes tratados con anifrolumab mostraron de manera significativa una mayor probabilidad de desarrollar infecciones del tracto respiratorio superior (RR=1.48, IC del 95%=1.13-1.94, P=0.004), especialmente en aquellos que recibieron la dosis de 300 mg (RR= 1.53, IC del 95%=1.10-2.15, P=0.01). La incidencia de 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 tos (RR=2.1, IC del 95%=1.0-4.40, P=0.050) también fue significativamente mayor en los pacientes tratados con anifrolumab en comparación con los que recibieron placebo. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de sinusitis entre los grupos de tratamiento y placebo (RR=1.60, IC del 95%=0.85-3.01, P=0.140). Estos hallazgos sugieren que el anifrolumab puede aumentar el riesgo de ciertas infecciones del tracto respiratorio superior en pacientes con LES.

Anifrolumab 300mg vs Anifrolumab 100 o 1000mg

Eventos Adversos: la incidencia de EA fue similar entre los grupos de EA. En la Etapa 1, los EA más comunes con anifrolumab fueron nasofaringitis (n=3/6) en la cohorte de 100 mg, herpes zóster (n=2/5) a 300 mg y nasofaringitis (n=4/6) a 1000 mg. Los EA reportados comúnmente en general en la Etapa 2 incluyeron nasofaringitis (n=5/9), infección del tracto respiratorio superior (n=4/9), y diarrea, eczema, xeroderma, esguince de ligamento, contusión y alergia estacional (n=2/9 cada uno).

Eventos adversos graves (AEG): La proporción de pacientes con EAG en el estudio de Tanaka et al. 2019⁴⁴ (n=17) y EA que llevaron a la interrupción fueron ampliamente similares entre los grupos de dosis en ambas etapas. El EAG más comúnmente experimentado en la Etapa 1 fue la exacerbación del LES y en la Etapa 2 fueron linfadenitis, exacerbación del LES, leucemia mieloide aguda e infarto pulmonar.

d) ¿Cuál es la calidad/certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** La calidad global de la evidencia se consideró baja
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna “Calidad/certeza de la evidencia e Importancia” en la tabla de evidencia más arriba.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Está a favor de la intervención (anifrolumab).
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver secciones superiores.

--

Rituximab

Se identificó ECA (80) y su análisis exploratorio, y cinco EO (82-86) con un total de 528 pacientes.

Rituximab vs placebo

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** magnitud de los efectos deseables inapreciables.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Desenlaces	Rituximab 1000 mg	Placebo	Efecto relativo (95% IC)	Efecto absoluto (95% IC)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
Aparición brotes moderados o graves (52 semanas) 1 ECA	81/127 (63,8%)	37/58 (63,8%)	RR 0.99 (0,79 a 1,26) P=0,99	6 menos por 1,000 (de 134 menos a 166 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^{a, b} CRÍTICA
Tiempo hasta el primer brote (52 semanas) 1 ECA	Rituximab:3.7 meses (2.7–4.8); Placebo:4.1 meses (1.8–7.4); (HR=0.97; IC del 95%, 0.65–1.46) p=0.898				⊕⊕⊕○ Moderada ^{a, c} CRÍTICA
Calidad vida (52 semanas); SF-36 componente físico; 1 ECA	169	88	-	Cambio medio: 4,1 más alto. (0,39 menor a 8,59 más alto) P=NS	⊕⊕○○ Baja ^{a, b, c} IMPORTANTE

ECA: ensayo clínico aleatorizado; NI: no indica; RR: Risk ratio; NA: no aplica; NS: no significativo.

Explicaciones:

- a. No valorable.
- b. Número de eventos pequeño.
- c. IC del 95% amplio que cruza la línea de no efecto.

* Un paciente en el grupo de placebo falleció debido a un paro cardiorrespiratorio. En contraste, tres pacientes en el grupo de Rituximab fallecieron, incluyendo un paciente con una perforación intestinal, un paciente con múltiples intoxicaciones por medicamentos y uno en el que la causa de la muerte fue desconocida. Además, se reportó el fallecimiento neonatal de un bebé prematuro nacido a las 33 semanas de gestación de una paciente tratada con rituximab.

Referencias:

1. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, Utset TO, Gordon C, Isenberg DA, Hsieh HJ, Zhang D, Brunetta PG. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum.* 2010 Jan;62(1):222-33. doi: 10.1002/art.27233. PMID: 20039413; PMCID: PMC4548300.

Evidencia procedente de estudios noECA: Evidencia de baja o muy baja calidad, proveniente de 5 estudios observacionales, varios de ellos retrospectivos y sin grupo comparador⁷³⁻⁷⁷(n total= de 271) (Sans-Pola 2023, Serris 2018, Cassia 2019, Chen 2011, Tokunaga 2007) (82-86), indican que rituximab podría resultar eficaz en la reducción del número de brotes (Sans-Pola 2023), la supervivencia libre de recaídas (Serris et al. 2018), la reducción de corticoides (Cassia et al. 2019), y las manifestaciones neuropsiquiátricas (Tokunaga et al. 2007). Sin embargo, no pareció ser eficaz en la progresión daño orgánico SLICC (de Cassia et al. 2019).

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** magnitud pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Desenlaces	Rituximab 1000 mg	Placebo	Efecto relativo (95% IC)	Efecto absoluto (95% IC)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
Mortalidad* por todas las causas (52 semanas) 1 ECA	3/169 (1,8%)	1/88 (1,1%)	RR 1,56 (0,16 a 14,79) P=0,69	6 más por 1,000 (de 10 menos a 157 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b, c} CRÍTICA
Eventos adversos (52 semanas) 1 ECA (n=257)	37,9%	36,4%	P=NS		⊕⊕⊕○ Moderada ^b CRÍTICA
	<u>EA frecuentes grupo Placebo:</u> trastornos del sistema nervioso (13.6%), generales (10.2%) y gastrointestinales (10.2%). <u>EA frecuentes grupo Rituxi:</u> trastornos del sistema nervioso (14.2%), gastrointestinales (14.2%), de la piel y del tejido subcutáneo (11.8%), y trastornos generales (10.7%).				

ECA: ensayo clínico aleatorizado; NI: no indica; RR: Risk ratio; NA: no aplica; NS: no significativo.

Explicaciones:

a. No valorable.

b. Número de eventos pequeño.

c. IC del 95% amplio que cruza la línea de no efecto.

* Un paciente en el grupo de placebo falleció debido a un paro cardiorrespiratorio. En contraste, tres pacientes en el grupo de Rituximab fallecieron, incluyendo un paciente con una perforación intestinal, un paciente con múltiples intoxicaciones por medicamentos y uno en el que la causa de la muerte fue desconocida. Además, se reportó el fallecimiento neonatal de un bebé prematuro nacido a las 33 semanas de gestación de una paciente tratada con rituximab.

Referencias:

1. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, Utset TO, Gordon C, Isenberg DA, Hsieh HJ, Zhang D, Brunetta PG. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum.* 2010 Jan;62(1):222-33. doi: 10.1002/art.27233. PMID: 20039413; PMCID: PMC4548300.

Evidencia procedente de estudios noECA: Los eventos adversos más frecuentes fueron las reacciones agudas a la infusión (fiebre, hipotensión, mialgia y erupción cutánea) las complicaciones infecciosas (57,6% (n=33) de pacientes en un estudio: **Sans-Pola et al. 2023**(84); y 50% (n=10) en otro: **Tokunaga et al. 2007** (86).

d) ¿Cuál es la calidad/certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** La calidad global de la evidencia se consideró
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna “Calidad/certeza de la evidencia e Importancia” en la tabla de evidencia más arriba.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece a la intervención
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver secciones superiores.

Pregunta 1b. En pacientes con lupus eritematoso sistémico no renal ¿cuál es el efecto de las terapias biológicas en los dominios mucocutáneo y articular?

Paciente: Pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados de lupus eritematoso sistémico (LES) no renal.

Intervención: Anticitocinas: anifrolumab. Antilinfocito B: rituximab, belimumab.

Comparación: Placebo, otros tratamientos farmacológicos, no comparación.

Desenlaces/resultados (outcomes): Respuesta CLASI (Manifestación cutánea); Nº de articulaciones dolorosas/inflamadas; DAS28 (Manifestación articular).

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 $n \geq 10$ pacientes).

a) ¿Es prioritario este problema?

- **Juicio:** Sí

Belimumab

Para los desenlaces de los dominios mucocutáneo y articular se localizaron dos RS que informaron del índice CLASI (**Kneeland et al 2023**) (44) y las articulaciones dolorosas e inflamadas (**Kostopoulou et al 2024**), y 3 estudios observacionales sin grupo comparador, que evaluaron el índice DAS-28 (**Zen et al 2023** $n=277$; **Iaccarino et al 2018** $n=188$; **Ceccarelli et al 2020** $n=18$) (46-48).

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:**
 - **Dominio cutáneo:** la magnitud de los efectos deseables se considera pequeña/moderada.
 - **Dominio articular:** la magnitud de los efectos deseables se considera moderada.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Desenlaces	Belimumab	Placebo	Efecto relativo (95% IC)	Efecto absoluto (95% IC)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
Índice CLASI 3 estudios ^b : Iaccarino 2017; Parodis 2018; Gatto 2020 (en RS de Kneeland et al)	595 en total 3 estudios. Gatto et al= 16	NA	NI	Iaccarino et al: 1,0 (0–5,0) vs 7 (1,5–12,5); $N=67$; $P<0,001$ Parodis et al: 0,5 (0–6) vs 5 (1–14); $N=62$; $P<0,001$ Gatto et al: 0 (0–5) vs 4 (2–7,5); $N=466$; $p<0,001$ A favor de Belimumab $P<0,001$	⊕⊕○○ BAJA ^a CRÍTICA
Articulaciones dolorosas/inflamadas 52 semanas 2 estudios Ceccarelli 2020; Bambini 2020 (En RS de Kostopoulou et al)	Ceccarelli $N=18$ Babini $N=81$	NA	NI	Ceccarelli et al: <u>Articulaciones dolorosas</u> $T0=7$; Mes 3=2; Mes 6=1; Mes 12=0,5. $P=0,02$. <u>Articulaciones inflamadas:</u> $T0=1$; Mes 3=0; Mes 6=0; Mes 12=0 $P=0,03$.	⊕⊕○○ BAJA ^a CRÍTICA

Desenlaces	Belimumab	Placebo	Efecto relativo (95% IC)	Efecto absoluto (95% IC)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
				Babini et al: <u>Reducción de las Articulaciones dolorosas/inflamadas:</u> ES. a los 6,12 18 y 24 meses.	
DAS28 3 estudios: Zen 2023 (Cohorte BeRLiSS-JS); Iaccarino 2018; Ceccarelli 2020.	Ver columna efecto absoluto	NA	NI	Zen et al: <u>% remisión con DAS28 $\geq 2,6$ al inicio (n=243):</u> Mes 6= 45%; Mes12= 50%; Mes 24= 61,4%; Mes 36= 64%. P=NI. Iaccarino et al: n=188 T0= 4,2 $\pm$ 1,1; Mes 6= 2,9 $\pm$ 1,3; Mes 12= 2.2 $\pm$ 1.0 Mes 18=2.0 $\pm$ 1.0 Mes 24= 1.8 $\pm$ 1.0; P <0,001. Ceccarelli et al: n=18 T0=4,4 $\pm$ 2,7; Mes 3=;3,4 $\pm$ 1,3 p= NS. Mes 6= 2,9 $\pm$ 2,0; Mes 12= 2,4 $\pm$ 2,1. P<0,05.	⊕⊕○○ BAJA ^a CRÍTICA

CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios; RR: Razón de riesgo; NI: No informado; NA: No aplica. NS: no estadísticamente significativo ES: estadísticamente significativo.

Explicaciones:

- a. Evidencia proveniente de estudios observacionales de calidad pobre según escala Newcatle-Ottawa.
 b. Un estudio observacional adicional basado en la Cohorte BeRLiSS-JS (**Zen et al. 2023**) indica una proporción de pacientes que alcanzaron CLASI= 0 del 36%, 48%, y 62% a los 6, 12, y 24 meses, respectivamente. Además, un estudio con n=16 (**Salle et al 2020**) informa en el mes 6 de un 50% de pacientes con mejora en CLASI.

Referencias:

Kneeland R, Montes D, Endo J, Shields B, Bartels CM, Garg S. Improvement in Cutaneous Lupus Erythematosus After Twenty Weeks of Belimumab Use: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 Aug;75(8):1838-1848.
 Iaccarino L, Bettio S, Reggia R, et al. Effects of belimumab on flare rate and expected damage progression in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:115–23.
 Parodis I, Gomez A, Frodlund M, et al. Smoking reduces the efficacy of belimumab in mucocutaneous lupus. *Expert Opin Biol Ther* 2018; 18:911–20.
 Gatto M, Saccon F, Zen M, et al. Early disease and low baseline damage as predictors of response to belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in a real-life setting. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72:1314–24.
 Kostopoulou M, Mukhtyar CB, Bertias G, et al. *Ann Rheum Dis* Epub ahead of print: [05/07/2024]. doi:10.1136/ard-2023-225319
 Babini A, Cappuccio AM, Caprarulo C, et al. Evaluation of belimumab treatment in patients with systemic lupus erythematosus in a clinical practice setting: results from a 24-month observe study in Argentina. *Lupus* 2020;29:1385–96.
 Zen, M.; Gatto, M.; Depascale, R.; Regola, F.; Fredi, M.; Andreoli, L.; Franceschini, F.; Urban, M.L.; Emmi, G.; Ceccarelli, F.; et al. Early and Late Response and Glucocorticoid-Sparing Effect of Belimumab in Patients with Systemic Lupus Erythematosus with Joint and Skin Manifestations: Results from the Belimumab in Real Life Setting Study—Joint and Skin (BeRLiSS-JS). *J. Pers. Med.* 2023, 13, 691.
 Iaccarino L, Andreoli L, Bocci EB, Bortoluzzi A, Ceccarelli F, Conti F, et al. Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study. *Journal of autoimmunity*. 2018;86:1-8.
 Ceccarelli F, Cipriano E, Natalucci F, et al. Belimumab is able to induce a significant improvement of joint activity status in patients diagnosed with systemic lupus erythematosus: results from a 12-month longitudinal study. *Isr Med Assoc J* 2020;22:415–9.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** magnitud inapreciable.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver pregunta anterior 1a.

d) ¿Cuál es la calidad/certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** La calidad global de la evidencia se consideró baja por provenir de estudios sin grupo comparador (antes-después).
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna “Calidad/certeza de la evidencia e Importancia” en la tabla de evidencia más arriba.
-

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Está a favor de la intervención (belimumab)
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver secciones superiores.

--

Anifrolumab

Para los desenlaces de los dominios mucocutáneo y articular se localizaron tres RS (; Koh et al. 2020; Lee et al. 2021; Kostopoulou et al 2024) (69, 70) (45), que informaron tres ECA (Furie 2017; 2019; Morand 2019) en análisis combinado (metaanálisis) (60, 61, 71), y varios estudios observacionales sin grupo comparador.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:**
 - Dominio cutáneo: la magnitud de los efectos deseables se considera grande/moderada.
 - Dominio articular: la magnitud de los efectos deseables se considera pequeña/moderada.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Desenlaces	Anifrolumab 300mg	Placebo	Efecto relativo (95% IC)	Efecto absoluto (95% IC)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
Índice CLASI 12 semanas 3 ECA (en la RS de Koh et al: Furie 2017; 2019; Morand 2019) [#]	NI	NI	OR: 2,70 (1,59 a 4,59) N= 927 p< 0,001	NI	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRÍTICA
Índice CLASI 52 semanas 3 ECA (en la RS de Koh et al: Furie 2017; 2019; Morand 2019) [#]	NI	NI	RR: 2,24 (1,437 a 3,506) N= 927 p<0,001	NI	⊕⊕⊕⊕ ALTA CRÍTICA
% de pacientes con reducción del 50% de articulaciones dolorosas/inflamadas 52 semanas 1 estudio (Vital et al 2022) ^b	360	366	Δ: 12.6% (2,4% a 22,9%) p=0,016	NI	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios; RR: Razón de riesgo; NI: No informado; Δ: diferencia del cambio.

Explicaciones:

a. Se baja un nivel por tratarse de un análisis post hoc de los resultados de dos ECA de poblaciones similares (LES moderado a severo), estudios TULIP 1 y 2.

b. Otro estudio (Merril et al 2018, estudio MUSE) también informa una reducción estadísticamente significativa del nº de articulaciones inflamadas y dolorosas frente a placebo (−5,5 ±6,3 vs −3,4 ±5,9; p=0,004).

#: metaanálisis propio llevado a cabo por los revisores de la evidencia.

Referencias:

Koh JWH, Ng CH, Tay SH. Biologics targeting type I interferons in SLE: A meta-analysis and systematic review of randomised controlled trials. *Lupus*. 2020 Dec;29(14):1845-1853.

Lee YH, Song GG. Anifrolumab for the treatment of active systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol*. 2021 Dec;80(10):988-994.

Desenlaces	Anifrolumab 300mg	Placebo	Efecto relativo (95% IC)	Efecto absoluto (95% IC)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
Kostopoulou M, Mukhtyar CB, Bertsias G, et al. Ann Rheum Dis Epub ahead of print: [05/07/2024]. doi:10.1136/ard-2023-225319 Vital EM, Merrill JT, Morand EF, et al. Anifrolumab efficacy and safety by type I interferon gene signature and clinical subgroups in patients with SLE: post hoc analysis of pooled data from two phase III trials. Ann Rheum Dis. 2022;81:951–61. Merrill JT, Furie R, Werth VP, et al. Anifrolumab effects on rash and arthritis: impact of the type I interferon gene signature in the phase IIb MUSE study in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus Sci Med 2018;5:e000284. FurieR, KhamashtaM, Merrill JT et al (2017) Anifrolumab, an anti-interferon-α receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. ArthritisRheumatol69:376–386 Furie RA, Morand EF, Bruce IN et al (2019) Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Rheumatol 1:e208–e219 Morand EF, Furie R, Tanaka Y et al (2020) Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. NEngl JMed382:211–221					

DAS28: No se identificaron estudios que analizaran este desenlace en las RS identificadas ni en los estudios individuales.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** magnitud pequeña.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver pregunta anterior 1a.

d) ¿Cuál es la calidad/certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** La calidad global de la evidencia se consideró Moderada/Alta.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna “Calidad/certeza de la evidencia e Importancia” en la tabla de evidencia más arriba.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Está a favor del uso de la intervención (anifrolumab).
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver secciones superiores.

--

Rituximab

No se localizaron estudios que evaluaran para este tratamiento los desenlaces mucocutáneos y articulares establecidos en la pregunta por el grupo elaborador.

--

f) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no sea importante.
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Información adicional:**

El GE, en base a su propio criterio, ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales. Sin embargo, quiere comentar que CLASI mide muchas cosas y muy distintas a la vez; esto genera incertidumbre para los pacientes. Mientras que DAS28 incluye la autopercepción del paciente, aumentando su valor.

g) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** Probablemente reducido.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

h) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** Sí

i) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Probablemente sí

--

10.3 De la evidencia a la decisión (EtD) en LES renal

Pregunta 2. En pacientes con nefritis lúpica ¿cuál es la eficacia y seguridad de los tratamientos biológicos?

Paciente: Pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados de nefritis lúpica.

Intervención: Anticitocinas: anifrolumab. Antilinfocito B: rituximab, belimumab. Bloqueantes del complemento: eculizumab, ravulizumab.

Comparación: Placebo, otros tratamientos farmacológicos, no comparación.

Desenlaces/resultados (outcomes): Respuesta renal parcial, completa o no respuesta; PERR (primary efficacy renal response); reducción de proteinuria; desarrollo de ERC; entrada en diálisis; número de brotes renales; ahorro de GC; SLICC/SDI. Patient-reported outcomes measures: PROMs, instrumentos de CVRS genéricos y específicos. Eventos adversos y toxicidad al fármaco: Infección; trastornos psiquiátricos, neoplasia; hospitalización; otros. Mortalidad. Discontinuación o suspensión de la terapia.

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 $n \geq 10$ pacientes).

a) ¿Es prioritario este problema?

- **Juicio:** Sí

Belimumab

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** magnitud de los efectos deseables entre moderada y grande.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Respuesta renal completa: Belimumab consiguió una mayor frecuencia de respuesta renal completa vs placebo (ECA BLISS-LN (98); en la RS de Chen et al 2023). Los análisis post hoc del ECA BLISS-LN observaron una mayor respuesta renal completa vs placebo en pacientes con recaída de nefritis, aquellos que no recibe pulsos de GC y que presentan una ratio proteína/creatinina basal < 3 (99-102).

Desenlaces	Belimumab	Placebo	Efecto relativo (95% IC)	Efecto absoluto (95% IC)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
Respuesta renal completa (104 semanas) ¹	67/223 (30%)	44/223 (20%)	OR: 1,7 (1,1 a 2,7)	97 más por 1000 (16 a 202 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta CRÍTICA
Respuesta renal completa (104 semanas), subgrupo nefritis de inicio ²	69/148 (46,6%)	55/148 (37,2%)	OR 1,36 (0,85 a 2,20)	74 más por 1000 (37 menos a 194 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b} CRÍTICA
Respuesta renal completa (104 semanas), subgrupo de recaída nefritis ²	27/75 (36,0%)	17/75 (22,7%)	OR 2,31 (1,07 a 5,01)	177 más por 1000 (12 más a 368 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a CRÍTICA
Respuesta renal completa (104 semanas), subgrupo con pulsos de GC ²	16/76 (21.1%)	17/97 (17.5%)	OR 1.11 (0.50 a 2.50)	16 más por 1000 (79 menos a 172 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b} CRÍTICA

Desenlaces	Belimumab	Placebo	Efecto relativo (95% IC)	Efecto absoluto (95% IC)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
Respuesta renal completa (104 semanas), subgrupo sin pulsos de GC ²	51/147 (34.7%)	27/126 (21.4%)	OR 2.19 (1.24 a 3.89)	160 más por 1000 (38 a 298 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a CRÍTICA
Respuesta renal completa (104 semanas), subgrupo Ratio proteinuria/creatinina basal <3 ³	51/132 (38.9%)	29/131 (22.1)	OR: 2.18 (1.26 a 3.78)	161 más por 1000 (42 a 297 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a CRÍTICA
Respuesta renal completa (104 semanas), subgrupo ratio proteinuria/creatinina basal ≥3 ³	16/91 (17.6%)	15/92 (16.3%)	OR: 1.20 (0.54 a 2.64)	26 más por 1000 (68 menos a 177 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b} CRÍTICA

ECA: ensayo clínico aleatorizado; NI: no indica; RR: risk ratio; OR: odds ratio; GC: glucocorticoides;

Explicaciones:

a. En los estudios post-hoc del ECA BLISS-LN, la medida de los resultados se realiza conociendo la intervención. Se trata de un estudio retrospectivo. Las variables son descritas previamente en la metodología del estudio, pero al tratarse de un análisis post hoc, puede haber existido un sesgo en el reporte de resultados. Los autores señalan que el estudio no fue diseñado para realizar análisis de subgrupo y que por tanto los análisis son descriptivos.

b. El intervalo de confianza incluye el 1.

Referencias:

Chen P, Zhou Y, Wu L, Chen S, Han F. Efficacy and Safety of Biologic Agents for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Meta-analysis [Internet]. Vol. 29, Journal of Clinical Rheumatology. J Clin Rheumatol; 2023 [cited 2024 Apr 27]. p. 95–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35699520/>

1. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. N Engl J Med]. 2020 Sep 17;383(12):1117–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32937045/>

2. Anders HJ, Furie R, Malvar A, Zhao MH, Hiromura K, Weinmann-Menke J, et al. Effect of belimumab on kidney-related outcomes in patients with lupus nephritis: post hoc subgroup analyses of the phase 3 BLISS-LN trial. Nephrol Dial Transplant. 2023 Dec 1;38(12):2733–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37463054/>

3. Rovin BH, Furie R, Teng YKO, Contreras G, Malvar A, Yu X, et al. A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis. Kidney international. 2022;101(2):403-13.

PERR (primary efficacy renal response): los análisis *post hoc* del ECA BLISS-LN observaron una respuesta mayor en pacientes tratados con Belimumab vs placebo en los mismos subgrupos mencionados anteriormente y, además, en el subgrupo con clase III o IV.

Brote renal: La frecuencia de brote renal en pacientes tratados con Belimumab se situó entre el 7-15%, excepto un estudio observacional sin grupo comparador (103), que no informó ningún caso de este evento. Gatto et al (cohorte BeRLISS-LN) informó una frecuencia de 9.8% de brotes renales, pero no indicó el seguimiento en el que fue medida la variable (104).

Los análisis post hoc del ECA BLISS-LN que comparaban el Belimumab frente a placebo observaron una menor frecuencia de brote renal en el grupo tratado con el fármaco en los siguientes subgrupos: pacientes con nefritis de inicio, recaída de nefritis, que reciben pulso de GC, con tratamiento de inducción de DFM/AZA o tratamiento de inducción de MMF, y clase III o IV. También el análisis post hoc del ECA BLISS-LN realizado en población asiática mostró una menor frecuencia de brotes renales en el grupo tratado con Belimumab (101).

Desenlaces	Belimumab	Placebo	Efecto relativo (95% IC)	Efecto absoluto (95% IC)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
Brote renal (Seguimiento: 24 a 104 semanas) Subgrupo nefritis de inicio ²	18/130 (13.8%)	30/131 (22.9%)	HR 0.51 (0.28 a 0.92)	105 menos por 1000 (159 a 16 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a CRÍTICA
Brote renal (Seguimiento: 24 a 104 semanas) Subgrupo recaída nefritis ²	10/64 (15.6%)	21/65 (32.3%)	HR 0.45 (0.21 a 0.90)	122 menos por 1000 (182 a 21 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a CRÍTICA
Brote renal (Seguimiento: 24 a 104 semanas) Subgrupo con pulsos GC ²	8/68 (11.8%)	24/82 (29.3%)	HR 0.24 (0.10 a 0.57)	213 menos por 1000 (259 a 114 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a CRÍTICA
Brote renal (Seguimiento: 24 a 104 semanas) Subgrupo sin pulsos GC ²	20/126 (15.9%)	27/114 (23.7%)	HR 0.76 (0.42 a 1.37)	51 menos por 1000 (130 menos a 73 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b} CRÍTICA
Brote renal (Seguimiento: 24 a 104 semanas) Subgrupo tratamiento de inducción CFM/AZA ³	7/49 (14.3%)	18/51 (35.3%)	HR: 0.30 (0.12 a 0.75)	231 menos por 1000 (302 a 74 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a CRÍTICA
Brote renal (Seguimiento: 24 a 104 semanas) Subgrupo tratamiento de inducción MMF ³	21/145 (14,5%)	33/145 (22,8%)	HR: 0.55 (0.32 a 0.96)	95 menos por 1000 (148 a 8 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a CRÍTICA
Brote renal (Seguimiento: 24 a 104 semanas) Subgrupo Clase III o IV ³	16/112 (14,3%)	27/116 (23,3%)	HR: 0.51 (0.27 a 0.95)	106 menos por 1000 (164 a 10 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a CRÍTICA
Brote renal (Seguimiento: 104 semanas) Subgrupo población asiática (≥1 brote renal severo) ⁴	5/74 (7%)	20/68 (29%)	HR, 0.22 (0.08 a 0.58) Descenso 78%	220 menos por 1000 (267 a 111 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a Importante

HR: hazard ratio; GC: glucocorticoides; CFM: ; AZA: azatioprina

Explicaciones:

a. La medida de los resultados se realiza conociendo la intervención. Se trata de un estudio retrospectivo. Las variables son descritas previamente en la metodología del estudio, pero al tratarse de un análisis post hoc, puede haber existido un sesgo en el reporte de resultados. Los autores señalan que el estudio no fue diseñado para realizar análisis de subgrupo y que por tanto los análisis son descriptivos.

b. El intervalo de confianza incluye el 1.

Referencias:

- Anders HJ, Furie R, Malvar A, Zhao MH, Hiromura K, Weinmann-Menke J, et al. Effect of belimumab on kidney-related outcomes in patients with lupus nephritis: post hoc subgroup analyses of the phase 3 BLISS-LN trial. Nephrology, dialysis, transplantation. 2023.
- Rovin BH, Furie R, Teng YKO, Contreras G, Malvar A, Yu X, et al. A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis. Kidney international. 2022;101(2):403-13
- Yu X, Chen N, Xue J, Mok CC, Bae SC, Peng X, et al. Efficacy and Safety of Belimumab in Patients With Lupus Nephritis: subgroup Analyses of a Phase 3 Randomized Trial in the East Asian Population. American journal of kidney diseases. 2023;81(3):294-306.e1.

Desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC): La frecuencia de ERC en pacientes tratados con **Belimumab** fue evaluada en el estudio de extensión del ECA BLISS-LN (100), situándose en valores inferiores al 1%.

Ahorro de glucocorticoides: El estudio de extensión del ECA BLISS-LN (100), no observó una reducción significativa del número de pacientes que necesitaban una dosis determinada de GC ($\leq 10/7.5/5$ mg/día) antes de iniciar el tratamiento con Belimumab vs semana 28 del tratamiento, tanto en aquellos pacientes

que cambian de placebo a Belimumab (basal vs 28 semanas, ≤ 10 mg/día prednisona: 122 (100%) vs 120 (99%), ≤ 7.5 mg/día: 62 (51%) vs 66 (55%) y ≤ 5 mg/día: 59 (48%) vs 60 (50%)) como aquellos que continúan con el fármaco (basal vs 28 semanas, ≤ 10 mg/día prednisona: 132 (100%) vs 126 (98%), ≤ 7.5 mg/día: 85 (64%) vs 83 (65%) y ≤ 5 mg/día: 78 (59%) vs 75 (59%)).

Dos estudios retrospectivos sin grupo comparador observaron una reducción significativa de la dosis necesaria de GC en el momento basal vs. los diferentes seguimientos llevados a cabo (104) (103). Gatto et al (104), informó un descenso significativo de la dosis necesaria de glucocorticoides (media $\pm$ DE prednisolona mg/día) (basal: 11.6 ± 10.2 , 12 meses: 5.5 ± 4.3 , 24 meses: 3.8 ± 3.2 , 36 meses: 3.1 ± 4.1 , 48 meses: 2.4 ± 2.5 ; $p < 0.001$). Tan et al mostraron un descenso significativo de la dosis de glucocorticoides (mg/d, mediana (rango)) (basal: 10 (0, 50), 6 meses: 5 (0, 20), última visita: 5 (0, 20); $p < 0.001$) (103).

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** magnitud pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:**

La evidencia muestra frecuencias muy variables de eventos adversos. Según el estudio analizado en la revisión sistemática realizada por Chen et al. (n=448), el grupo tratado con Belimumab presentó un mayor riesgo de sufrir algún evento adverso que los pacientes del grupo placebo (107). El análisis post hoc del ECA BLISS-LN en población asiática registró $>90\%$ de eventos adversos en ambos grupos (101). Dos estudios observacionales retrospectivos cabo (104) (103). reportaron entre un 44-69% de cualquier evento (los autores indicaron que los eventos fueron cuantificados al final del seguimiento).

Eventos adversos graves: la revisión de Chen et al. no se observaron diferencias respecto al placebo, aunque sí una ligera tendencia a una mayor frecuencia en el grupo intervención (107). El análisis post hoc del ECA BLISS-LN en población asiática registró un 14% de eventos adversos graves (101). La frecuencia de eventos adversos graves en los estudios observacionales si situó en torno al 6-13% cabo (104) (103). (los autores indicaron que los eventos fueron cuantificados al final del seguimiento).

Infecciones: La frecuencia de infecciones fue similar al grupo de pacientes tratados con placebo con una posible tendencia a mayor número en el grupo intervención (107).. En la población asiática se situó en el 10% no observándose diferencias frente a placebo (101). Los estudios observacionales registraron un porcentaje de infecciones que osciló del 21-73% (100, 103, 104)

Desenlaces	Belimumab	Placebo	Efecto relativo (95% IC)	Efecto absoluto (95% IC)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
Cualquier evento adverso (Seguimiento: 104 semanas) ¹	214/224 (96%)	211/224 (94%)	RR 1,52 (1,09 a 2,12)	490 más por 1000 (85 a 1000 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta CRÍTICA
Evento adverso graves (Seguimiento: 104 semanas) ¹	58/224 (26%)	67/224 (30%)	RR 0,87 (0,64 a 1,17)	39 menos por 1000 (108 menos a 51 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b CRÍTICA
Infecciones (Seguimiento: 104 semanas) ¹	30/224 (13%)	34/224 (15%)	0.83 (0,43 a 1,61)	23 menos por 1000 (76 menos a 82 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b CRÍTICA
Mortalidad (Seguimiento: 104 semanas) ¹	6/224 (3%)	5/224 (2%)	1,20 (0,37 a 3,88)	4 más por 1000 (14 menos a 64 más)	⊕⊕○○ Baja ^{b, c} CRÍTICA

ECA: ensayo clínico aleatorizado; NI: no indica; RR: Risk ratio.

Explicaciones:

a. La medida de los resultados se realiza conociendo la intervención. Se trata de un estudio retrospectivo. Las variables son descritas previamente en la metodología del estudio, pero al tratarse de un análisis post hoc, puede

Desenlaces	Belimumab	Placebo	Efecto relativo (95% IC)	Efecto absoluto (95% IC)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
haber existido un sesgo en el reporte de resultados. Los autores señalan que el estudio no fue diseñado para realizar análisis de subgrupo y que por tanto los análisis son descriptivos. b. El intervalo de confianza incluye el 1. Referencias: 1. Chen P, Zhou Y, Wu L, Chen S, Han F. Efficacy and Safety of Biologic Agents for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Meta-analysis. Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases. 2023;29(2):95-10					

Discontinuación o suspensión de la terapia: Dos estudios sin grupo comparador reportaron esta variable, uno de ellos con 3 casos de discontinuación (6,5%) (los autores indicaron que los eventos fueron cuantificados al final del seguimiento) (103), mientras que otro observó 33 casos (36%) (104). Este último estudio informó las causas de la discontinuación: respuesta inadecuada: 14 (42.4%), eventos adversos en 9 (27,3%), embarazo en 6 (18.2%), pérdida seguimiento 2 (6.1%) y desconocido 2 casos (6.1%).

d) ¿Cuál es la calidad/certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** La calidad global de la evidencia se consideró Moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna “Calidad/certeza de la evidencia e Importancia” en la tabla de evidencia más arriba.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Está a favor de la intervención (anifrolumab).
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver secciones superiores.

--

Anifrolumab

Anifrolumab régimen básico (300 mg), anifrolumab régimen intensivo (900 mg las tres primeras dosis, seguido de 300 m) vs placebo

Un solo estudio evalúa este fármaco (Jayne 2023 (124), (n=75).

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** magnitud de los efectos deseables no se sabe.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Respuesta renal: Se observaron resultados similares al comparar con placebo tanto para la respuesta renal completa como parcial.

Ahorro de glucocorticoides: No parece haber diferencias en el número de pacientes que presentan una reducción sostenida de la dosis de GC (≤ 5.0 mg/d, semana 80–104 si basal ≥ 20 mg/d) entre los dos grupos que reciben distintas pautas de Anifrolumab ni con el placebo.

Desenlaces	Anifrolumab	Placebo	Efecto relativo (95% IC)	Efecto absoluto (95% IC)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
Respuesta renal completa (104 semanas)	RB: 8/43 (18,6%) RI: 12/44 (27,3%)	8/45 (17,8%)	NI	NA	⊕⊕⊕○ Moderada ^a CRÍTICA
Respuesta renal parcial (104 semanas)	RB: 10/43 (23.3%) RI: 15/44 (34,1%)	10/43 (23,3%)	NI	NA	⊕⊕⊕○ Moderada ^a CRÍTICA

Desenlaces	Anifrolumab	Placebo	Efecto relativo (95% IC)	Efecto absoluto (95% IC)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
(Reducción GC sostenida ($\leq 5,0$ mg/d, semana 80–104) si basal ≥ 20 mg/d)	RB: 7/31 (22,6%) RI: 13/36 (36,1%)	10/33 (30,3%)	NI	NA	⊕⊕⊕○ Moderada ^a CRÍTICA
≥ 1 evento adverso (seguimiento: 52 a 104 semanas)	RB: 18 (78,3%) RI: 20 (69,0%)	15 (65,2%)	NI	NA	⊕⊕⊕○ Moderada ^a CRÍTICA
≥ 1 evento adverso grave (seguimiento: 52 a 104 semanas)	RB: 2 (8,7%) RI: 2 (6,9%)	1 (4,3%)	NI	NA	⊕⊕⊕○ Moderada ^a CRÍTICA
Infecciones serias no oportunistas (seguimiento: 52 a 104 semanas)	RB: 0 RI: 1 (3,4%)	1 (4,3%)	NI	NA	⊕⊕⊕○ Moderada ^a CRÍTICA
Discontinuación o suspensión de la terapia por EA (seguimiento: 52 a 104 semanas)	2	0	NI	NA	⊕⊕⊕○ Moderada ^a CRÍTICA
Discontinuación o suspensión de la terapia por otras causas (seguimiento: 52 a 104 semanas)	3	6	NI	NA	⊕⊕⊕○ Moderada ^a CRÍTICA

ECA: ensayo clínico aleatorizado; NA: no aplica; NI: no informado; RR: risk ratio; OR: odds ratio; GC: glucocorticoides; RB: régimen básico (300 mg); RI: régimen intensivo (900 mg las tres primeras dosis, seguido de 300 mg); EA: evento adverso.

Explicaciones:

a No se indica si hay cegamiento de la evaluación de resultados, no se indica si hay cegamiento de la evaluación de resultados y los autores declaran haber recibido honorarios por parte de diversas industrias farmacéuticas.

Referencias:

Jayne D, Rovin B, Mysler E, Furie R, Houssiau F, Trasieva T, et al. Anifrolumab in lupus nephritis: results from second-year extension of a randomised phase II trial. *Lupus Sci Med* [Internet]. 2023 Aug 22 [cited 2024 Apr 27];10(2).

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** magnitud no se sabe.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver tabla de evidencia superior.

Eventos adversos: En el metaanálisis en red realizado por Lee et al no se observaron diferencias significativas en la frecuencia de eventos adversos graves al comparar los fármacos Rituximab, Obinutuzumab, Belimumab, Anifrolumab y Ocrelizumab entre sí y con placebo (147).

En el ECA TULIP-LN no se observaron diferencias entre las dos pautas de Anifrolumab, ni con el comparador en el porcentaje de pacientes con ≥ 1 eventos adverso, ≥ 1 evento adverso grave e infecciones no oportunistas (124).

- **Consideraciones adicionales:**

d) ¿Cuál es la calidad/certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** La calidad global de la evidencia se consideró Baja.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna “Calidad/certeza de la evidencia e Importancia” en la tabla de evidencia más arriba.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Está a favor de la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver secciones superiores.

- **Consideraciones adicionales:**

Rituximab

Se identificó un metanálisis en red Lee et al (147), dos RS (Stolyar et al. y Chen et al. (106, 107), y 10 estudios observacionales con un solo grupo.

Además, se incluyeron 3 ECA: 1 estudio de rituximab vs CFM vs micofenolato mofetilo (**Roccatello et al. 2021**) (116), otro que comparó rituximab vs micofenolato mofetilo (**El-Reshaid et al 2018**) (119). Y un estudio de cohortes prospectivo que comparó rituximab vs ciclofosfamida (**Sharba et al. 2020**) (120).

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** magnitud de los efectos deseables variable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Respuesta renal completa: Se observó una frecuencia de pacientes que alcanzaron una respuesta renal completa muy variable, desde el 20-100% y una respuesta parcial entre el 7-80% en diferentes intervalos de seguimiento (155 días a los 45 meses). Dos estudios no observaron respuesta completa a los 3 meses [14] y 6 meses [22]. La revisión sistemática de Stolyar et al. (106), (11 estudios observacionales sin grupo comparador) mostró una respuesta completa que osciló del 0 al 81% en pacientes tratados con rituximab en monoterapia o combinado, y del 33 al 52% en pacientes tratados con rituximab como inducción y mantenimiento con MMF (2 estudios observacionales sin grupo comparador). Varios estudios adicionales sin grupo comparador observaron una respuesta renal completa que osciló del 22-100% con un seguimiento que osciló de los 3-44 meses.

Respuesta renal parcial: Se observó un porcentaje que osciló del 6,26 al 80% en el primer grupo (19 estudios observacionales sin grupo comparador) y se situó en torno al 34% en el segundo grupo (2 estudios observacionales sin grupo comparador).

Respuesta renal completa y parcial: Tres estudios observacionales sin grupo comparador reportaron una repuesta renal incluyendo completa y parcial que osciló del 58,7 al 90% con un seguimiento de 6- 12 meses. No se observaron diferencias significativas entre el grupo tratado con rituximab en monoterapia o combinado vs placebo/CFM/MMF.

Desenlaces	Rituximab	Placebo	Efecto relativo (95% CI)	Efecto absoluto (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
Respuesta renal completa:(Seguimiento: 52 semanas)	19 (26,4%)	22 (30,6%)	RR 1,24 (0,90 a 1,71) p=0,55	73 más por 1000 (31 menos a 217 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b} CRÍTICA
Respuesta renal parcial:(Seguimiento: 52 semanas)	22 (30,6%)	11 (15,3%)	RR 1,25 (0,90 a 1,74)	38 más por 1000 (15 menos a 115 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a CRÍTICA

ECA: ensayo clínico aleatorizado; NI: no indica; RR: Risk ratio; NA: no aplicable.

Explicaciones:

a. Presenta deficiencias en la aleatorización y el cegamiento tanto de pacientes como evaluadores.

b. El intervalo de confianza incluye el 1 o no hay diferencias significativas entre los grupos de comparación.

Referencias:

Stolyar L, Lahita RG, Panush RS. Rituximab use as induction therapy for lupus nephritis: a systematic review. *Lupus*. 2020;29(8):892-912.

Ensayo LUNAR, 144 pacientes): Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(4):1215-26.

Desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC): La evidencia publicada sobre el desarrollo de ERC asociado al tratamiento con rituximab, fue variable. Dos estudios no observaron ningún caso de ERC (116, 119) mientras que otros dos observaron que la frecuencia de ERC osciló del 4.5% (estudio observacional sin grupo comparador con 12 meses de seguimiento) (113) al 15% (148). En los 3 estudios comparados disponibles (116, 119, 148), el Rituximab se comparó frente a tratamiento estándar, CFM, MMF o Rituximab combinado con otros fármacos. Ninguno de ellos aportó una medida de efecto relativo.

N.º estudios (n.º pacientes)	Tasa de eventos		Efecto rela- tivo (RR o OR, IC 95%)	Efecto ab- soluta (IC 95%)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
	Intervención	Comparador			
Desarrollo ERC. RTX+CFM vs RTX+CFM+BELI (Seguimiento: 2 años)					
1 ECA, Atisha-Fresgo 2021, 43 pacientes	5 (15%)	1 (5%)	NR	NA	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a CRITICA
Desarrollo ERC. RTX+CFM vs MMF vs CFM (seguimiento final, aproximadamente 120 meses)					
1 estudio de cohortes pros- pectivo, Roccatello 2021 (60 pacientes)	0	0	NA	NA	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b CRITICA
Desarrollo ERC. RTX o MMF vs tratamiento estándar, MMF y prednisolona e hidroxycloquina (seguimiento: 5 años)					
1 ECA abierto, El Reshaid 2018 (114 pacientes)	RTX: 0 MMF: 0	12	NA	NA	⊕⊕○○ BAJA ^c CRITICA

ECA: ensayo clínico aleatorizado; NI: no indica; RR: Risk ratio; NA: no aplicable.

Explicaciones:

a. Presenta un riesgo poco claro respecto de los ítems: ocultación de la asignación (sesgo de selección), cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización), cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)

b. El intervalo de confianza incluye el 1 o no hay diferencias significativas entre los grupos de comparación.
b. No se indica si existe cegamiento de evaluadores y participantes, ni si hay secuencia de aleatorización y esta está oculta y no se reportan las variables que se describen en la metodología. Riesgo de sesgo muy serio.

Referencias:

Atisha-Fregoso Y, Malkiel S, Harris KM, Byron M, Ding L, Kanaparthi S, et al. Phase II Randomized Trial of Rituximab Plus Cyclophosphamide Followed by Belimumab for the Treatment of Lupus Nephritis. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2021;73(1):121-31.

Roccatello D, Sciascia S, Naretto C, Alpa M, Fenoglio R, Ferro M, et al. A Prospective Study on Long-Term Clinical Outcomes of Patients With Lupus Nephritis Treated With an Intensified B-Cell Depletion Protocol Without Maintenance Therapy. *Kidney international reports*. 2021;6(4):1081-7.

El-Reshaid K, El-Reshaid W, Al-Bader S, Sallam HT, Hakim AA, Al-Attayah R. New protocols for treatment of class IV lupus nephritis with emphasis on Rituximab as the sole maintenance therapy. *Kuwait Medical Journal*. 2018;50(3):343-50.

Entrada en diálisis

Esta variable fue evaluada para el fármaco rituximab en 3 estudios, dos ECA [17,10] (119, 148), y 1 estudio observacional sin grupo comparador (113).

Uno de los ECA no observó casos de entrada en diálisis en el grupo que recibió Rituximab (119), mientras que el otro ECA y el estudio observacional reportaron una frecuencia del 11-14% de pacientes que entran en diálisis tras el tratamiento con Rituximab (113, 148).

N.º estudios (n.º pacientes)	Tasa de eventos		Efecto relativo (RR o OR, IC 95%)	Efecto absoluto (IC 95%)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
	Intervención	Comparador			
Entrada en diálisis. RTX+CFM vs RTX+CFM+BELI (Seguimiento: 2 años)					
1 ECA, Atisha-Fregoso 2021, 43 pacientes	5 (14%)	1 (5%)	NR	NA	⊕⊕⊕○ Moderada ^a CRÍTICA
Entrada en diálisis. RTX o MMF vs tratamiento estándar, MMF y prednisolona e hidroxycloquina (seguimiento: 5 años)					
1 ECA abierto, El Reshaid 2018 (114 pacientes)	RTX:0 MMF:0	3	NA	NA	⊕⊕○○ Baja ^b IMPORTANTE
ECA: ensayo clínico aleatorizado; NI: no indica; RR: Risk ratio; NA: no aplica; NS: no significativo.					
Explicaciones:					
a. Presenta un riesgo poco claro respecto de los ítems: ocultación de la asignación (sesgo de selección), cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización), cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)					
b. No se indica si existe cegamiento de evaluadores y participantes, ni si hay secuencia de aleatorización y esta está oculta y no se reportan las variables que se describen en la metodología. Riesgo de sesgo muy serio.					
Referencias:					
Atisha-Fregoso Y, Malkiel S, Harris KM, Byron M, Ding L, Kanaparthi S, et al. Phase II Randomized Trial of Rituximab Plus Cyclophosphamide Followed by Belimumab for the Treatment of Lupus Nephritis. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 2021;73(1):121-31.					
El-Reshaid K, El-Reshaid W, Al-Bader S, Sallam HT, Hakim AA, Al-Attayah R. New protocols for treatment of class IV lupus nephritis with emphasis on Rituximab as the sole maintenance therapy. Kuwait Medical Journal. 2018;50(3):343-50.					

Brotes renales

Los estudios recuperados sobre rituximab reportaron entre un 0-31% de brotes renales. Dos estudios, una cohorte prospectiva con un seguimiento de hasta 9 meses (120) y un ECA con un seguimiento de 5 años (119) no observaron ningún caso de brote renal.

N.º estudios (n.º pacientes)	Tasa de eventos		Efecto relativo (RR o OR, IC 95%)	Efecto absoluto (IC 95%)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
	Intervención	Comparador			
Brotos renales. RTX+CFM vs MMF vs CFM (seguimiento final, aproximadamente 120 meses)					
1 estudio de cohortes prospectivo, Roccatello 2021 (60 pacientes)	3 (10%)	MMF: 4 (20%) CFM:2 (20%)	NR p=0,55	Na	⊕⊕⊕○ Moderada ^a CRÍTICA
Brotos renales. RTX vs CFM (seguimiento: 3, 6 y 9 meses)					
1 estudio de cohortes prospectivo, Bang 2012 (39 pacientes)	0 (tres seguimientos)	3 y 6 meses:0 9 meses: 1 (8%)	NA	NA	⊕⊕○○ Baja ^{a, b} CRITICA
Brotos renales. RTX o MMF vs tratamiento estándar, MMF y prednisolona e hidroxycloquina (seguimiento: 5 años) Fase de inducción/mantenimiento					
1 ECA abierto, El-Reshaid 2018 (114 pacientes)	RTX 1 (tratado con MPS) / 0 MMF 1 (tratado MPS)/5	3 (tratado MPS y CFM) 7 (tratado MPS CFM)	NA	NA	⊕⊕○○ Baja ^c CRITICA

N.º estudios (n.º pacientes)	Tasa de eventos		Efecto relativo (RR o OR, IC 95%)	Efecto absoluto (IC 95%)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
	Intervención	Comparador			
NI: no indica; NA: no aplica					
Explicaciones: a. El intervalo de confianza incluye el 1 o no hay diferencias significativas entre los grupos de comparación. b. Las variables de interés son recogidas en las visitas pautadas, pero no indican si el evaluador y los participantes están cegados a las intervenciones, no se recoge como se realiza dicha asignación y no se aporta información sobre el control de los factores de confusión. c. No se indica si existe cegamiento de evaluadores y participantes, ni si hay secuencia de aleatorización y esta está oculta y no se reportan las variables que se describen en la metodología. Riesgo de sesgo muy serio.					
Referencias: Roccatello D, Sciascia S, Naretto C, Alpa M, Fenoglio R, Ferro M, et al. A Prospective Study on Long-Term Clinical Outcomes of Patients With Lupus Nephritis Treated With an Intensified B-Cell Depletion Protocol Without Maintenance Therapy. <i>Kidney international reports</i> . 2021;6(4):1081-7. Bang SY, Lee CK, Kang YM, Kim HA, Suh CH, Chung WT, et al. Multicenter retrospective analysis of the effectiveness and safety of rituximab in korean patients with refractory systemic lupus erythematosus. <i>Autoimmune diseases</i> . 2012;2012:565039. El-Reshaid K, El-Reshaid W, Al-Bader S, Sallam HT, Hakim AA, Al-Attiyah R. New protocols for treatment of class IV lupus nephritis with emphasis on Rituximab as the sole maintenance therapy. <i>Kuwait Medical Journal</i> . 2018;50(3):343-50.					

Ahorro de glucocorticoides

Esta variable fue evaluada reportando tanto el número de pacientes con una dosis determinada o la dosis media de prednisona en mg/día. Para el rituximab se localizaron cuatro estudios.

Un estudio de cohortes prospectivo (RXT+CFM vs CFM o MMF) Roccatello 2021 (116) y un estudio retrospectivo sin grupo comparador Tanaka 2023 (117). El estudio comparado mostró una menor dosis media en el grupo tratado con RTX+CFM vs MMF o CFM ($p<0.01$) tanto a 1 como 12 meses de seguimiento. Además, la RS de Stoylar (106) indica que en base a dos estudios antes-después de calidad baja (Condon et al. 2013; Pepper et al. 2009) (121, 149), se observó una reducción significativa del uso de esteroides orales durante el periodo de mantenimiento. En uno reportaron que dos pacientes ($n=50$) requirieron más de 2 semanas de esteroides orales durante el periodo de mantenimiento mientras que en el otro ($n=18$) se produjo una reducción o suspensión de los GC del 67% de los pacientes.

N.º estudios (n.º pacientes)	Tasa de eventos		Efecto relativo (RR o OR, IC 95%)	Efecto absoluto (IC 95%)	Calidad/certez a de la evidencia e Importancia
	Intervención	Comparador			
Ahorro GC. RTX+CFM vs MMF vs CFM (seguimiento: 1 y 12 meses)					
1 estudio de cohortes prospectivo, Roccatello 2021 (60 pacientes) *	1 mes: 25± 5,0 12 meses: 2,9 ±5,0	MMF 1 mes: 40,5±15,7 12 meses: 10,5 ±8,0 CFM 1 mes: 35,4 ±41,0 12 meses: 7,5 ± 9,0	NR p<0.01	Na	⊕⊕⊕○ Moderada CRÍTICA
NI: no indica; NA: no aplica					
Explicaciones:					
* En la misma línea, un estudio retrospectivo sin grupo control y, dentro de la RS de Stoyler et al, dos estudios prospectivos sin grupo control (Condon 2013 y Pepper 2009), con una n total= 68, informaron de una reducción del uso de corticoides orales en el periodo de mantenimiento.					
Referencias:					

N.º estudios (n.º pacientes)	Tasa de eventos		Efecto relativo (RR o OR, IC 95%)	Efecto absoluto (IC 95%)	Calidad/certez a de la evidencia e Importancia
	Intervención	Comparador			
Roccatello D, Sciascia S, Naretto C, Alpa M, Fenoglio R, Ferro M, et al. A Prospective Study on Long-Term Clinical Outcomes of Patients With Lupus Nephritis Treated With an Intensified B-Cell Depletion Protocol Without Maintenance Therapy. Kidney international reports. 2021;6(4):1081-7.					

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** magnitud Variable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

En el metaanálisis en red realizado por Lee et al. no se observaron diferencias significativas en la frecuencia de eventos adversos graves al comparar los fármacos Rituximab, Obinutuzumab, Belimumab, Anifromumab y Ocrelizumab entre sí y con placebo (147).

La tasa de eventos fue muy heterogénea entre los diferentes estudios que evalúan el rituximab. Tanaka et al [15] observaron una frecuencia de cualquier evento adverso en torno al 22% (45 eventos en 25 pacientes). Mientras que un estudio incluido en la revisión realizada por Chen et al no observó diferencias significativas en la ocurrencia de eventos adversos al comparar el rituximab frente a placebo (107).

Eventos adversos graves: en la revisión mencionada anteriormente tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de comparación. En el ECA realizado por Atisha-Fregoso et al (148), observaron un 50% de eventos adversos graves en el grupo tratado con RTX+CFM vs el 19% reportado en el grupo tratado con RTX+CFM+BELI (no reportaron si la diferencia fue estadísticamente significativa). Finalmente, en un estudio sin grupo comparador no reportaron ningún caso de evento adverso grave (113).

Infecciones: la frecuencia de aparición oscilo del 10-78%. Al comparar frente a placebo no se observaron diferencias significativas (107). El resto de estudios que comparaban frente a fármaco no reportaron el efecto relativo. Dos estudios no reportaron ningún caso de infecciones (116, 150).

Desenlaces	Rituximab	Placebo	Efecto relativo (95% CI)	Efecto absoluto (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
Eventos adversos seguimiento 78 semanas RS Chen 2023 (1 estudio, ECA LUNAR, Rovin 2012, 144 pacientes)	72/73 (98.6%)	68/71 (95.8%)	RR 1,06 (0,99 a 1,13)	57 más por 1000 (10 menos a 125 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b} CRITICA
Eventos adversos graves seguimiento 78 semanas RS Chen 2023 (1 estudio, ensayo LUNAR, Rovin 2012, 144 pacientes)	29/71 (40.8%)	24/73 (32.9%)	RR 0,80 (0,52 a 1,24)	66 menos por 1000 (158 menos a 79 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b} CRITICA
Infecciones seguimiento 78 semanas RS Chen 2023 (1 estudio, ECA LUNAR, Rovin 2012, 144 pacientes)	62/73 (84,9%)	64/71 (90,1%)	0,97 (0,86 a 1,10)	27 menos por 1000 (126 menos a 90 más)	⊕⊕○○ Baja ^{c, d} CRITICA

ECA: ensayo clínico aleatorizado; NI: no indica; RR: Risk ratio; NA: no aplica; NS: no significativo.

Explicaciones:

*En el caso de las RS, se recoge el riesgo de sesgo del estudio primario identificado a partir de esta

a. Rovin 2012 presenta deficiencias en la aleatorización y el cegamiento tanto de pacientes como evaluadores. Moroni 2014 presenta deficiencias en la selección de pacientes y control de factores de confusión y Goswami 2019 no realiza una adecuada medida de los resultados y presenta una posible pérdida de información.

Desenlaces	Rituximab	Placebo	Efecto relativo (95% CI)	Efecto absoluto (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
b. El intervalo de confianza incluye el 1 o no hay diferencias significativas entre los grupos de comparación. Referencias: Chen P, Zhou Y, Wu L, Chen S, Han F. Efficacy and Safety of Biologic Agents for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Meta-analysis. Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases. 2023;29(2):95-100. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. Arthritis and rheumatism. 2012;64(4):1215-26.					

Mortalidad

Se analizaron 4 estudios comparados (2 ECA) y 2 estudios observacionales sin grupo comparador. Al comparar con placebo, no se observaron diferencias significativas (107). Mientras que en el ECA realizado por Atisha-Fregoso et al (148), no reportó ningún caso de éxitus en el grupo tratado con Rituximab+CFM vs Rituximab+CFM+Belimumab. Tampoco se produjeron fallecimientos al combinar Rituximab+CFM en comparación con la CFM o MMF (116). En otro ECA no se reportaron fallecimientos en el grupo de pacientes tratados con Rituximab, pero sí un caso con el tratamiento estándar (119). Dos estudios sin grupo comparador no reportaron ningún fallecimiento mientras otro observó un 5,5% de casos de éxitus (106).

Desenlaces	Rituximab	Placebo	Efecto relativo (95% CI)	Efecto absoluto (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
Mortalidad seguimiento 78 semanas (1 estudio, ECA LUNAR, Rovin 2012, 144 pacientes)	2/73 (2,7%)	0/71	RR 4.86 (0,24 a 99,59)	NA	⊕⊕○○ Baja ^{a, b} , CRÍTICA
ECA: ensayo clínico aleatorizado; NI: no indica; RR: Risk ratio; NA: no aplica; NS: no significativo. Explicaciones: c. Rovin 2012 presentan deficiencias en la aleatorización y el cegamiento tanto de pacientes como evaluadores d. El intervalo de confianza incluye el 1 o no hay diferencias significativas entre los grupos de comparación. Referencias: Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. Arthritis and rheumatism. 2012;64(4):1215-26.					

Discontinuación o suspensión de la terapia

En el caso del **Rituximab**, según el ECA realizado por Atisha-Fregoso et al (148), se observó un incremento del número de pacientes que precisan de discontinuación del tratamiento a lo largo del seguimiento de 24, 48 y 96 semanas; sin embargo, no parece haber diferencias entre los grupos de comparación (Rituximab+CFM vs Rituximab+CFM+Belimumab). Al comparar el tratamiento con Rituximab vs tratamiento estándar se observaron un mayor número de casos en el grupo comparador (0 vs 3 casos, p= no reportado) (119). Finalmente, en un estudio sin grupo comparador se observaron 3 casos de pacientes que precisan de discontinuación del tratamiento [15](117).

N.º estudios (n.º pacientes)	Tasa de eventos		Efecto re- lativo (RR o OR, IC 95%)	Efecto ab- soluta (IC 95%)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
	Intervención	Comparador			
Discontinuación. RTX+CFM vs RTX+CFM+BELI (Seguimiento: 2 años)					
1 ECA, Atisha-Fre- goso 2021, 43 pa- cientes	Semana 24: 5(23%)	Semana 24: 3 (14%)	NR	NA	⊕⊕⊕○ Moderada ^a CRÍTICA
	Semana 48:13(59%)	Semana 48: 7 (33%)			

N.º estudios (n.º pacientes)	Tasa de eventos		Efecto re- lativo (RR o OR, IC 95%)	Efecto ab- soluta (IC 95%)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
	Intervención	Comparador			
	Semana 96: 15(71%)	Semana 96: 14 (67%)			
Discontinuación. RTX o MMF vs tratamiento estándar, MMF y prednisona e hidroxicloroquina (seguimiento: 5 años)					
1 ECA abierto, El-Reshaid 2018 (114 pacientes)	RTX:0 MMF:3	3	NA	NA	⊕⊕○○ Baja ^b CRÍTICA
NI: no indica; NA: no aplica Explicaciones: a. Presenta un riesgo poco claro respecto de los ítems: ocultación de la asignación (sesgo de selección), cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización), cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección). b. No se indica si existe cegamiento de evaluadores y participantes, ni si hay secuencia de aleatorización y esta está oculta y no se reportan las variables que se describen en la metodología. Riesgo de sesgo muy serio. Referencias: Atisha-Fregoso Y, Malkiel S, Harris KM, Byron M, Ding L, Kanaparthi S, et al. Phase II Randomized Trial of Rituximab Plus Cyclophosphamide Followed by Belimumab for the Treatment of Lupus Nephritis. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 2021;73(1):121-31. El-Reshaid K, El-Reshaid W, Al-Bader S, Sallam HT, Hakim AA, Al-Attayah R. New protocols for treatment of class IV lupus nephritis with emphasis on Rituximab as the sole maintenance therapy. Kuwait Medical Journal. 2018;50(3):343-50.					

d) ¿Cuál es la calidad/certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** La calidad global de la evidencia se consideró Baja
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna “Calidad/certeza de la evidencia e Importancia” en las tablas de evidencia más arriba.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Varía
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver secciones superiores.
- **Consideraciones adicionales:** Con la evidencia disponible, el GE discute y observa que rituximab podría ser una opción en pacientes refractarios a otras alternativas previas o en pacientes que asocien manifestaciones hematológicas graves.

--

Obinutuzumab

Se identificó un ECA (ECA NOBILITY) (125) y su estudio post hoc (n=125) (126), estudio evaluó este tratamiento, donde se compara Obinutuzumab 1 g día 1 y semana 2, 24 y 26, vs placebo asociado a tratamiento con GC y MMF.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** magnitud de los efectos deseables Moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Respuesta renal: El ECA Nobility (125), no observó diferencias significativas a las 52 semanas de seguimiento vs placebo, pero si a las 104 semanas a favor del fármaco (estudio identificado a partir de la RS realizada por Chen et al).

Brotos renales: No se observó ningún caso de brote renal frente a los 6 casos (16%) observados en el control (placebo) (126).

Desenlaces	Obinutuzumab	Placebo	Efecto relativo (95% CI)	Efecto absoluto (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
Respuesta renal completa:(Seguimiento: 52 y 104 semanas) (Furie 2022, ECA Nobility, 125 pacientes)	52 semanas: 35/63 (56) 104 semanas: 34/63 (54)	52 semanas: 22/62 (36) 104 semanas: 18/62 (29)	52 semanas: RR 1,55 (0,87 a 2,74) 104 semanas: RR 1,83 (1,06 a 3,16)	52 semanas: 195 más por 1000 (46 menos a 617 más) 104 semanas: 241 más por 1000 (17 menos a 627 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a CRÍTICA
Brote renal. Seguimiento semana 104 (evaluado a partir de la semana 24) Rovin 2024 análisis post hoc ECA NOBILITY, 78 pacientes	0/41	6/37 (16,2%)	NA	NA	⊕⊕○○ Baja ^b CRÍTICA

ECA: ensayo clínico aleatorizado; NI: no indica; RR: Risk ratio; NA: no aplicable.

Explicaciones:

a. Imprecisión, intervalo de confianza amplio que cruza el 1, incluyendo no efecto y efecto a favor de la intervención.

b. Riesgo de sesgo muy serio, estudio retrospectivo donde no se ha controlado las variables confusoras, no se realiza análisis por intención de tratar a pesar de la pérdida de pacientes, entre otros sesgos.

Referencias:

Furie RA, Aroca G, Cascino MD, Garg JP, Rovin BH, Alvarez A, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2022;81(1):100-7.

Rovin BH, Furie RA, Ross Terres JA, Giang S, Schindler T, Turchetta A, Garg JP, Pendergraft WF 3rd, Malvar A. Kidney Outcomes and Preservation of Kidney Function With Obinutuzumab in Patients With Lupus Nephritis: A Post Hoc Analysis of the NOBILITY Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2024 Feb;76(2):247-254. doi: 10.1002/art.42734. Epub 2023 Nov 10. PMID: 3794736

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** magnitud pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:**

En el metaanálisis en red realizado por Lee et al no se observaron diferencias significativas en la frecuencia de eventos adversos graves al comparar los fármacos Rituximab, Obinutuzumab, Belimumab, Anifromumab y Ocrelizumab entre sí y con placebo (147).

Eventos adversos: El estudio no observó diferencia en la frecuencia de cualquier evento adverso, eventos graves en comparación con placebo; con respecto a las infecciones, se observa una tendencia a mayor frecuencia en el grupo intervención (RR 1.20 IC95% [0.95 a 1.53]).

Desenlaces	Obinutuzumab	Placebo	Efecto relativo (95% CI)	Efecto absoluto (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
Eventos adversos Seguimiento: 104 semanas (Furie 2022, ECA Nobility, 125 paciente)	58/63 (91%)	54/62 (89%)	RR 1,02 (0,95 a 1,15)	17 más por 1000 (44 menos a 131 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a CRÍTICA
Eventos adversos graves Seguimiento: 104 semanas (Furie 2022, ECA Nobility, 125 paciente)	16/63 (25%)	18/62 (30%)	RR 0,85 (0,48 a 1,51)	44 menos por 1000 (151 menos a 148 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a CRÍTICA
Infecciones Seguimiento: 104 semanas (Furie 2022, ECA Nobility, 125 paciente)	48/63 (75%)	38/62 (72%)	RR 1,20 (0,95 a 1,53)	123 más por 1000 (31 menos a 325 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a CRÍTICA

Desenlaces	Obinutuzumab	Placebo	Efecto relativo (95% CI)	Efecto absoluto (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
ECA: ensayo clínico aleatorizado; NI: no indica; RR: Risk ratio; NA: no aplicable. Explicaciones: a. Imprecisión, intervalo de confianza amplio que cruza el 1, incluyendo no efecto y efecto a favor de la intervención. Referencias: Furie RA, Aroca G, Cascino MD, Garg JP, Rovin BH, Alvarez A, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Annals of the rheumatic diseases</i>. 2022;81(1):100-7.					

Mortalidad: El fármaco Obinutuzumab fue comparado frente a placebo en el ECA nombrado no observándose diferencias significativas, aunque sí una tendencia a mayor mortalidad en el grupo intervención (125). Mientras que el análisis post hoc del ECA NOBILITY reportó 4 casos de éxitus en el grupo placebo frente a 1 caso en el grupo que recibió el tratamiento (126).

Discontinuación o suspensión de la terapia: En el análisis post hoc del ECA NOBILITY (126), compararon el fármaco Obinutuzumab frente a placebo observando una frecuencia de pacientes que requieren de discontinuación de tratamiento de 4 vs 6 casos a las 52 semanas y de 2 vs 10 casos a las 104 semanas.

Desenlaces	Obinutuzumab	Placebo	Efecto relativo (95% CI)	Efecto absoluto (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
Mortalidad Seguimiento: 104 semanas (Furie 2022, ECA Nobility, 125 pacientes)	1/63 (2)	4/62 (7)	RR 0,24 (0,03 a 2,07)	49 menos por 1000 (63 menos a 69 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a CRÍTICA
Discontinuación Seguimiento: 52 y 104 semanas (Rovin 2024, análisis post hoc ECA NOBILITY, 125 pacientes)	Hasta semana 52: 4 (1 falta de eficacia, 3 revocación consentimiento) De la 52 a las 104 semanas: 2 (1 muerte, 1 pérdida de seguimiento)	Hasta la semana 52: 6 (2 muerte, 4 revocación consentimiento) De la 52 a las 104 semanas: 10 (2 muerte, 3 pérdida, 2 revocación consentimiento, 3 decisión del investigador)	NR	NA	⊕⊕⊕○ Moderada ^b CRÍTICA

ECA: ensayo clínico aleatorizado; NI: no indica; RR: Risk ratio; NA: no aplicable. Explicaciones: a. Imprecisión, intervalo de confianza amplio que cruza el 1. b. Riesgo de sesgo muy serio, estudio retrospectivo donde no se ha controlado las variables confusoras, no se realiza análisis por intención de tratar a pesar de la pérdida de pacientes, entre otros sesgos. Referencias: Furie RA, Aroca G, Cascino MD, Garg JP, Rovin BH, Alvarez A, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Annals of the rheumatic diseases</i>. 2022;81(1):100-7. Rovin BH, Furie RA, Ross Terres JA, Giang S, Schindler T, Turchetta A, Garg JP, Pendergraft WF 3rd, Malvar A. Kidney Outcomes and Preservation of Kidney Function With Obinutuzumab in Patients With Lupus Nephritis: A Post Hoc Analysis of the NOBILITY Trial. <i>Arthritis Rheumatol</i>. 2024 Feb;76(2):247-254. doi: 10.1002/art.42734. Epub 2023 Nov 10. PMID: 3794736					
---	--	--	--	--	--

- d) **¿Cuál es la calidad/certeza global en la evidencia sobre los efectos?**
- **Juicio:** La calidad global de la evidencia se consideró Baja
 - **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna “Calidad/certeza de la evidencia e Importancia” en la tabla de evidencia más arriba.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece la intervención (Obinutuzumab)

Evidencia procedente de la investigación: Ver secciones superiores. El GE observa que, a la luz de los resultados de los estudios clínicos analizados, obinutuzumab puede ser considerado un fármaco eficaz, que mejora los resultados de respuesta renal con un aceptable perfil de seguridad, pero necesitamos establecer en los próximos años el perfil del paciente con NL candidato a este fármaco.

--

Ecuzumab

Se identificó 1 RS que informó 6 casos clínicos (128) y otros 3 casos clínicos adicionales (129-131). En estos tres últimos, el esquema de tratamiento 900 mg semanal durante 4 semanas, seguido de 1200 mg a partir de semana 5. En ninguno de ellos se especifica el tratamiento adyuvante ni la duración del mismo.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** magnitud de los efectos deseables: No se sabe.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Respuesta renal: Se localizaron 6 casos clínicos donde en todos ellos se alcanzó una respuesta renal completa [7] (128).

Brotos renales: la frecuencia de brotes renales asociados al uso de Ecuzumab fue evaluado en 6 casos clínicos (128), observándose una elevada frecuencia de este evento (50%).

Desenlaces	Ecuzumab	Placebo	Efecto relativo (95% CI)	Efecto absoluto (95% CI)	Calidad/certeza de la evidencia e Importancia
Respuesta renal (9 meses (3 semanas a 17 meses) (un estudio 3 semanas y resto >6 meses)) RS Sciascia 2017 de casos clínicos (6 estudios, 6 pacientes)	6/6 (100%)	NA	NA	NA	⊕○○○ Baja ^a CRÍTICA
Brotos renales (9 meses (3 semanas a 17 meses) (un estudio 3 semanas y resto >6 meses)) RS Sciascia 2017 de casos clínicos (6 estudios, 6 pacientes)	3/6 (50%)	NA	NA	NA	⊕○○○ Baja ^a CRÍTICA

RS: revisión sistemática; NA: no aplicable.

Explicaciones:

a. La revisión no realizó más de unos de los ítems considerados críticos: el protocolo de la revisión no fue registrado previamente, no aportaron una lista de estudios excluidos o no se realizó la extracción de datos por duplicado. Se ha rebajado la confianza en la revisión por tratarse de casos clínicos, que pueden estar altamente seleccionados.

Referencias:

Sciascia S, Radin M, Yazdany J, Tektonidou M, Cecchi I, Roccatello D, et al. Expanding the therapeutic options for renal involvement in lupus: ecuzumab, available evidence. Rheumatology international. 2017;37(8):1249-55

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** magnitud: No se sabe
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Eventos adversos: En el metaanálisis en red realizado por Lee et al no se observaron diferencias significativas en la frecuencia de eventos adversos graves al comparar los fármacos Rituximab, Obinutuzumab, Belimumab, Anifromumab y Ocrelizumab entre sí y con placebo (147).

El fármaco Eculizumab solo fue evaluado en 8 casos clínicos (128, 129, 131). Estos estudios no reportaron ningún caso de eventos adversos asociados al fármaco y 1 caso de infección.

Discontinuación o suspensión de la terapia: en 8 casos clínicos, se observó discontinuación del tratamiento en el 50% de los pacientes (128, 129, 131).

d) ¿Cuál es la calidad/certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** La calidad global de la evidencia se consideró Muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:** Evidencia proveniente de casos aislados.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** No se sabe
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver secciones superiores.

--

Ravulizumab

No se localizaron estudios que evaluaran las diferentes variables recogidas en la pregunta PICO.

--

j) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no sea importante.
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Información adicional:**

El GE, en base a su propio criterio, ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

k) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** Probablemente reducido.

l) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** Sí

m) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Probablemente sí

11. Bibliografía

1. Cortés Verdú R, Pego-Reigosa JM, Seoane-Mato D, Morcillo Valle M, Palma Sánchez D, Moreno Martínez MJ, et al. Prevalence of systemic lupus erythematosus in Spain: higher than previously reported in other countries? *Rheumatology (Oxford, England)*. 2020;59(9):2556-62.
2. Altabás-González I, Rua-Figueroa I, Mouriño C, Roberts K, Jimenez N, Martinez-Barrio J, et al. Damage in a large systemic lupus erythematosus cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry (RELESSER) with emphasis on the cardiovascular system: a longitudinal analysis. *Lupus science & medicine*. 2024;11(2).
3. Gomez A, Parodis I. Do biological agents improve health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus? Results from a systematic search of the literature. *Autoimmunity reviews*. 2022;21(11):103188.
4. Cornet A, Andersen J, Myllys K, Edwards A, Arnaud L. Living with systemic lupus erythematosus in 2020: a European patient survey. *Lupus science & medicine*. 2021;8(1).
5. Murphy G, Isenberg DA. Biologic therapies for systemic lupus erythematosus: where are we now? *Current opinion in rheumatology*. 2020;32(6):597-608.
6. Askanase AD, Furie RA, Dall'Era M, Bomback AS, Schwarting A, Zhao MH, et al. Disease-modifying therapies in systemic lupus erythematosus for extrarenal manifestations. *Lupus science & medicine*. 2024;11(1).
7. 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.
8. Tsokos GC. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nature immunology*. 2020;21(6):605-14.
9. Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, Olivé A, Martínez-Fernández C, et al. SER consensus statement on the use of biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Reumatología clínica*. 2013;9(5):281-96.
10. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004;328(7454):1490.
11. van Vollenhoven RF, Bertsias G, Doria A, Isenberg D, Morand E, Petri MA, et al. 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force. *Lupus science & medicine*. 2021;8(1).
12. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, Louthrenoo W, Lateef A, Hamijoyo L, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(9):1615-21.
13. Parodis I, Haugli-Stephens T, Dominicus A, Eek D, Sjöwall C. Lupus Low Disease Activity State and organ damage in relation to quality of life in systemic lupus erythematosus: a cohort study with up to 11 years of follow-up. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2025;64(2):639-47.
14. Parra Sánchez AR, van Vollenhoven RF, Morand EF, Bruce IN, Kandane-Rathnayake R, Weiss G, et al. Targeting DORIS Remission and LLDAS in SLE: A Review. *Rheumatology and therapy*. 2023;10(6):1459-77.

15. Ugarte-Gil MF, Mendoza-Pinto C, Reátegui-Sokolova C, Pons-Estel GJ, van Vollenhoven RF, Bertsias G, et al. Achieving remission or low disease activity is associated with better outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Lupus science & medicine*. 2021;8(1).
16. Sharma C, Raymond W, Eilertsen G, Nossent J. Association of Achieving Lupus Low Disease Activity State Fifty Percent of the Time With Both Reduced Damage Accrual and Mortality in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis care & research*. 2020;72(3):447-51.
17. Zen M, Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Saccon F, Ghirardello A, et al. The effect of different durations of remission on damage accrual: results from a prospective monocentric cohort of Caucasian patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(3):562-5.
18. Golder V, Kandane-Rathnayake R, Hoi AY, Huq M, Louthrenoo W, An Y, et al. Association of the lupus low disease activity state (LLDAS) with health-related quality of life in a multinational prospective study. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):62.
19. Petri M, Magder LS. Comparison of Remission and Lupus Low Disease Activity State in Damage Prevention in a United States Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2018;70(11):1790-5.
20. Ugarte-Gil MF, Hanly J, Urowitz M, Gordon C, Bae SC, Romero-Diaz J, et al. Remission and low disease activity (LDA) prevent damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) inception cohort. *Annals of the rheumatic diseases*. 2022;81(11):1541-8.
21. Golder V, Kandane-Rathnayake R, Li N, Louthrenoo W, Chen YH, Cho J, et al. Association of sustained lupus low disease activity state with improved outcomes in systemic lupus erythematosus: a multinational prospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2024;6(8):e528-e36.
22. Tselios K, Gladman DD, Urowitz MB. How can we define low disease activity in systemic lupus erythematosus? *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2019;48(6):1035-40.
23. Samões B, Zen M, Abelha-Aleixo J, Gatto M, Doria A. Caveats and pitfalls in defining low disease activity in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity reviews*. 2022;21(10):103165.
24. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrøm K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(6):958-67.
25. Parra Sánchez AR, Voskuyl AE, van Vollenhoven RF. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: advancing towards its implementation. *Nature reviews Rheumatology*. 2022;18(3):146-57.
26. 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.
27. Parodis I, Lindblom J, Levy RA, Zen M, Cetrez N, Gomez A, et al. Attainment of remission and low disease activity after treatment with belimumab in patients with systemic lupus erythematosus: a post-hoc analysis of pooled data from five randomised clinical trials. *The Lancet Rheumatology*. 2024;6(11):e751-e61.

28. Zhang K, An Y, Zhao P, Huang B, Wang Y, Zhou X, et al. Predictors and prognostic stratification for lupus low disease activity state: results from a prospective clinical trial. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2023;62(3):1153-61.
29. Gatto M, Zen M, Iaccarino L, Doria A. New therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus management. *Nature reviews Rheumatology*. 2019;15(1):30-48.
30. Castrejón I, Rúa-Figueroa I, Rosario MP, Carmona L. Clinical composite measures of disease activity and damage used to evaluate patients with systemic lupus erythematosus: A systematic literature review. *Reumatologia clinica*. 2014;10(5):309-20.
31. Inês LS, Fredi M, Jesus D, Shumilova A, Franceschini F, Vital EM. What is the best instrument to measure disease activity in SLE? - SLE-DAS vs Easy BILAG. *Autoimmunity reviews*. 2024;23(1):103428.
32. Carter LM, Gordon C, Yee CS, Bruce I, Isenberg D, Skeoch S, et al. Easy-BILAG: a new tool for simplified recording of SLE disease activity using BILAG-2004 index. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2022;61(10):4006-15.
33. Altabás González I, Rúa-Figueroa Í, Mamani Velarde IL, Mouriño Rodríguez C, Roberts K, Martínez-Barrio J, et al. OP0160 PROPOSAL AND VALIDATION OF NEW ACTIVITY STATES DEFINITIONS ACCORDING SEVERITY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS ON THE BASIS OF RELESSER-PROS REGISTER DATABASE. *Annals of the rheumatic diseases*. 2024;83:159-60.
34. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *Journal of autoimmunity*. 2019;96:1-13.
35. Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, Dulay S, Ang G, Fakharzadeh S, et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *The Journal of investigative dermatology*. 2005;125(5):889-94.
36. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2009;61(9):1168-78.
37. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(12):3918-30.
38. Zhang F, Bae SC, Bass D, Chu M, Egginton S, Gordon D, et al. A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(3):355-63.
39. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9767):721-31.
40. Stohl W, Schwarting A, Okada M, Scheinberg M, Doria A, Hammer AE, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: a Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis & rheumatology*. 2017;69(5):1016-27.

41. Ginzler E, Guedes Barbosa LS, D'Cruz D, Furie R, Maksimowicz-McKinnon K, Oates J, et al. 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. *Arthritis & rheumatology*. 2022;74(1):112-23.
42. Sheikh S, De Toledo RA, Geraldino-Pardilla L, Harris J, Kurrasch R, Liu A, et al. Mortality and Adverse Events of Special Interest in Adult Patients with Systemic Lupus Erythematosus Receiving Intravenous Belimumab: a Post Hoc Descriptive Summary of Serious Psychiatric Events. *Arthritis & rheumatology*. 2020;72(SUPPL 10):1687-90.
43. Doria A, Bass D, Schwarting A, Hammer A, Gordon D, Scheinberg M, et al. A 6-month open-label extension study of the safety and efficacy of subcutaneous belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27(9):1489-98.
44. Kneeland R, Montes D, Endo J, Shields B, Bartels CM, Garg S. Improvement in Cutaneous Lupus Erythematosus After Twenty Weeks of Belimumab Use: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis care & research*. 2023;75(8):1838-48.
45. Kostopoulou M, Mukhtyar CB, Bertias G, Boumpas DT, Fanouriakis A. Management of systemic lupus erythematosus: a systematic literature review informing the 2023 update of the EULAR recommendations. *Annals of the rheumatic diseases*. 2024;83(11):1489-501.
46. Zen M, Gatto M, Depascale R, Regola F, Fredi M, Andreoli L, et al. Early and Late Response and Glucocorticoid-Sparing Effect of Belimumab in Patients with Systemic Lupus Erythematosus with Joint and Skin Manifestations: Results from the Belimumab in Real Life Setting Study-Joint and Skin (BeRLISS-JS). *Journal of personalized medicine*. 2023;13(4).
47. Iaccarino L, Andreoli L, Bocci EB, Bortoluzzi A, Ceccarelli F, Conti F, et al. Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study. *Journal of autoimmunity*. 2018;86:1-8.
48. Ceccarelli F, Cipriano E, Natalucci F, Perricone C, Olivieri G, Orefice V, et al. Belimumab is Able to Induce a Significant Improvement of Joint Activity Status in Patients Diagnosed with Systemic Lupus Erythematosus: Results From a 12-Month Longitudinal Study. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2020;22(7):415-9.
49. van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, Roth DA, Ji BN, Kleoudis CS, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(8):1343-9.
50. Bruce IN, Urowitz M, van Vollenhoven R, Aranow C, Fettiplace J, Oldham M, et al. Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care. *Lupus*. 2016;25(7):699-709.
51. van Vollenhoven RF, Navarra SV, Levy RA, Thomas M, Heath A, Lustine T, et al. Long-term safety and limited organ damage in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab: a Phase III study extension. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2020;59(2):281-91.
52. Urowitz MB, Ohsfeldt RL, Wielage RC, Kelton KA, Asukai Y, Ramachandran S. Organ damage in patients treated with belimumab versus standard of care: a propensity score-matched comparative analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(3):372-9.
53. Altabás-González I, Pego-Reigosa JM, Mouriño C, Jiménez N, Hernández-Martín A, Casafont-Solé I, et al. Thorough assessment of the effectiveness of belimumab in a

large Spanish multicenter cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2025;64(1):276-82.

54. Doria A, Stohl W, Schwarting A, Okada M, Scheinberg M, van Vollenhoven R, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Anti-Double-Stranded DNA-Positive, Hypocomplementemic Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & rheumatology*. 2018;70(8):1256-64.

55. Materne E, Choi H, Zhou B, Costenbader KH, Zhang Y, Jorge A. Comparative Risks of Infection With Belimumab Versus Oral Immunosuppressants in Patients With Nonrenal Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2023;75(11):1994-2002.

56. 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. *Lupus science & medicine*. 2021;8(1).

57. Vela-Casasempere P, Caño Alameda R, Gómez Sabater S, Cortell Aznar S, Pérez Pascual E. Considering belimumab during pregnancy: A more viable option over time. *Lupus*. 2024;33(7):700-15.

58. Rüeegg L, Pluma A, Hamroun S, Cecchi I, Perez-Garcia LF, Anderson PO, et al. EULAR recommendations for use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: 2024 update. *Annals of the rheumatic diseases*.

59. Bae SC, Bass DL, Chu M, Curtis P, Dimelow R, Harvey L, et al. The effect of 24-week belimumab treatment withdrawal followed by treatment restart in patients with SLE: an open-label, non-randomised 52-week study. *Arthritis research & therapy*. 2022;24(1):46.

60. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K, Brohawn P, et al. Anifrolumab, an Anti-Interferon-alpha Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & rheumatology*. 2017;69(2):376-86.

61. Furie RA, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Kalunian KC, Vital EM, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Rheumatology*. 2019;1(4):e208-e19.

62. 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.

63. Bruce IN, Nami A, Schwetje E, Pierson ME, Rouse T, Chia YL, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of subcutaneous anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus, active skin disease, and high type I interferon gene signature: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *The Lancet Rheumatology*. 2021;3(2):e101-e10.

64. Kalunian KC, Furie R, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Tanaka Y, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Phase III Extension Trial of the Long-Term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & rheumatology*. 2023;75(2):253-65.

65. Miyazaki Y, Funada M, Nakayamada S, Sonomoto K, Tanaka H, Hanami K, et al. Safety and efficacy of anifrolumab therapy in systemic lupus erythematosus in real-world clinical practice: LOOPS registry. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2023.

66. Chatham WW, Furie R, Saxena A, Brohawn P, Schwetje E, Abreu G, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Anifrolumab in Adults With Systemic Lupus Erythematosus:

Results of a Phase II Open-Label Extension Study. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2021;73(5):816-25.

67. Morand E, Berglind A, Sheytanova T, Tummala R, Illei G. The lupus low disease activity state (LLDAS) definition discriminates responders in a systemic lupus erythematosus (SLE) trial: post-hoc analysis of the phase IIb muse trial of anifrolumab. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76:50.

68. Tanaka Y, Takeuchi T, Okada M, Ishii T, Nakajima H, Kawai S, et al. Safety and tolerability of anifrolumab, a monoclonal antibody targeting type I interferon receptor, in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: A multicenter, phase 2, open-label study. *Modern rheumatology*. 2020;30(1):101-8.

69. Koh JWH, Ng CH, Tay SH. Biologics targeting type I interferons in SLE: A meta-analysis and systematic review of randomised controlled trials. *Lupus*. 2020;29(14):1845-53.

70. Lee YH, Song GG. Anifrolumab for the treatment of active systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2021;80(10):988-94.

71. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *The New England journal of medicine*. 2020;382(3):211-21.

72. Vital EM, Merrill JT, Morand EF, Furie RA, Bruce IN, Tanaka Y, et al. Anifrolumab efficacy and safety by type I interferon gene signature and clinical subgroups in patients with SLE: post hoc analysis of pooled data from two phase III trials. *Annals of the rheumatic diseases*. 2022;81(7):951-61.

73. Merrill JT, Furie R, Werth VP, Khamashta M, Drappa J, Wang L, et al. Anifrolumab effects on rash and arthritis: impact of the type I interferon gene signature in the phase IIb MUSE study in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus science & medicine*. 2018;5(1):e000284.

74. Bruce IN, van Vollenhoven RF, Psachoulia K, Lindholm C, Maho E, Tummala R. 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(1).

75. Morand EF, Furie RA, Bruce IN, Vital EM, Dall'Era M, Maho E, et al. Efficacy of anifrolumab across organ domains in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: a post-hoc analysis of pooled data from the TULIP-1 and TULIP-2 trials. *The Lancet Rheumatology*. 2022;4(4):e282-e92.

76. Strand V, O'Quinn S, Furie RA, Morand EF, Kalunian KC, Schwetje EG, et al. Clinical meaningfulness of a British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment response in terms of patient-reported outcomes in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a post-hoc analysis of the phase 3 TULIP-1 and TULIP-2 trials of anifrolumab. *The Lancet Rheumatology*. 2022;4(3):e198-e207.

77. Furie R, Morand EF, Askanase AD, Vital EM, Merrill JT, Kalyani RN, et al. Anifrolumab reduces flare rates in patients with moderate to severe systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2021;30(8):1254-63.

78. Touma Z, Bruce IN, Furie R, Morand E, Tummala R, Chandran S, et al. Reduced organ damage accumulation in adult patients with SLE on anifrolumab plus standard of care compared to real-world external controls. *Annals of the rheumatic diseases*. 2025;84(5):767-76.

79. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saphnelo-epar-product-information_es.pdf.
80. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(1):222-33.
81. Merrill J, Buyon J, Furie R, Latinis K, Gordon C, Hsieh HJ, et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus*. 2011;20(7):709-16.
82. Serris A, Amoura Z, Canouï-Poitaine F, Terrier B, Hachulla E, Costedoat-Chalumeau N, et al. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias: A multicenter retrospective cohort study of 71 adults. *American journal of hematology*. 2018;93(3):424-9.
83. Chen H, Zheng W, Su J, Xu D, Wang Q, Leng X, et al. Low-dose rituximab therapy for refractory thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus--a prospective pilot study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2011;50(9):1640-4.
84. Sans-Pola C, Danés I, Bosch J, Marrero-Álvarez P, Cortés J, Agustí A. Off-label use of rituximab in patients with systemic lupus erythematosus with extrarenal disease activity: a retrospective study and literature review. *Frontiers in medicine*. 2023;10:1159794.
85. Cassia MA, Alberici F, Jones RB, Smith RM, Casazza G, Urban ML, et al. Rituximab as Maintenance Treatment for Systemic Lupus Erythematosus: A Multicenter Observational Study of 147 Patients. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2019;71(10):1670-80.
86. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, Imura Y, Fujii T, Nakayamada S, et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(4):470-5.
87. Tony HP, Burmester G, Schulze-Koops H, Grunke M, Henes J, Kötter I, et al. Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID). *Arthritis research & therapy*. 2011;13(3):R75.
88. Looney RJ, Srinivasan R, Calabrese LH. The effects of rituximab on immunocompetency in patients with autoimmune disease. *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(1):5-14.
89. Reddy V, Martinez L, Isenberg DA, Leandro MJ, Cambridge G. Pragmatic Treatment of Patients With Systemic Lupus Erythematosus With Rituximab: Long-Term Effects on Serum Immunoglobulins. *Arthritis care & research*. 2017;69(6):857-66.
90. Kow CS, Ramachandram DS, Hasan SS, Thiruchelvam K. Systematic review and meta-analysis of anti-CD20 treatments in patients with COVID-19: an assessment of severe illness and mortality outcomes. *Inflammopharmacology*. 2023;31(6):3339-55.
91. Fernández-Nebro A, de la Fuente JL, Carreño L, Izquierdo MG, Tomero E, Rúa-Figueroa I, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. *Lupus*. 2012;21(10):1063-76.
92. Jena A, Mishra S, Deepak P, Kumar MP, Sharma A, Patel YI, et al. Response to SARS-CoV-2 vaccination in immune mediated inflammatory diseases: Systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity reviews*. 2022;21(1):102927.

93. Pappa M, Panagiotopoulos A, Thomas K, Fanouriakis A. Systemic Lupus Erythematosus and COVID-19. *Current rheumatology reports*. 2023;25(10):192-203.
94. Kaegi C, Wuest B, Schreiner J, Steiner UC, Vultaggio A, Matucci A, et al. Systematic Review of Safety and Efficacy of Rituximab in Treating Immune-Mediated Disorders. *Frontiers in immunology*. 2019;10:1990.
95. Sánchez-Díaz M, Flórez Á, Ara-Martín M, Arias-Santiago S, Botella-Estrada R, Cañueto J, et al. Condicionantes de acceso a nuevos medicamentos dermatológicos en España: resultados del proyecto EQUIDAD. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2024;115(9):237-45.
96. Sánchez-Díaz M, Flórez Á, Carretero-Hernández G, Grau-Pérez M, García-Doval I, Carrascosa-Carrillo JM. Estudio del impacto de las restricciones en el acceso a fármacos biológicos en psoriasis sobre la actividad mínima de la enfermedad: subanálisis de los proyectos EQUIDAD y AME de la AEDV. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2024;115(9):906-11.
97. Martínez-Carballeira D, Bernardo Á, Caro A, Soto I, Gutiérrez L. Treatment of Immune Thrombocytopenia: Contextualization from a Historical Perspective. *Hematology reports*. 2024;16(3):390-412.
98. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *New England journal of medicine*. 2020;383(12):1117-28.
99. Anders HJ, Furie R, Malvar A, Zhao MH, Hiromura K, Weinmann-Menke J, et al. Effect of belimumab on kidney-related outcomes in patients with lupus nephritis: post hoc subgroup analyses of the phase 3 BLISS-LN trial. *Nephrology, dialysis, transplantation*. 2023.
100. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Contreras G, Teng YKO, Curtis P, et al. Safety and Efficacy of Belimumab in Patients with Lupus Nephritis: open-Label Extension of BLISS-LN Study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2022;17(11):1620-30.
101. Yu X, Chen N, Xue J, Mok CC, Bae SC, Peng X, et al. Efficacy and Safety of Belimumab in Patients With Lupus Nephritis: subgroup Analyses of a Phase 3 Randomized Trial in the East Asian Population. *American journal of kidney diseases*. 2023;81(3):294-306.e1.
102. Rovin BH, Furie R, Teng YKO, Contreras G, Malvar A, Yu X, et al. A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis. *Kidney international*. 2022;101(2):403-13.
103. Tan M, Xu J, Tan Y, Qu Z, Yu F, Zhao M. Efficacy and Safety of Belimumab in Lupus Nephritis Patients: A Real-World Observational Study in China. *Kidney diseases (Basel, Switzerland)*. 2023;9(3):218-28.
104. Gatto M, Saccon F, Andreoli L, Bartoloni E, Benvenuti F, Bortoluzzi A, et al. Durable renal response and safety with add-on belimumab in patients with lupus nephritis in real-life setting (BeRLISS-LN). Results from a large, nationwide, multicentric cohort. *Journal of autoimmunity*. 2021;124:102729.
105. Kraaij T, Arends EJ, van Dam LS, Kamerling SWA, van Daele PLA, Bredewold OW, et al. Long-term effects of combined B-cell immunomodulation with rituximab and belimumab in severe, refractory systemic lupus erythematosus: 2-year results. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2021;36(8):1474-83.

106. Stolyar L, Lahita RG, Panush RS. Rituximab use as induction therapy for lupus nephritis: a systematic review. *Lupus*. 2020;29(8):892-912.
107. Chen P, Zhou Y, Wu L, Chen S, Han F. Efficacy and Safety of Biologic Agents for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2023;29(2):95-100.
108. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(4):1215-26.
109. Aloub KOA, Eltahirm NIA, Elagib EM, Essa MEA, Hussein MMA. Efficacy and Safety of Rituximab Therapy for Lupus Nephritis Among SLE Female Patients; a Retrospective Hospital-Based Study. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*. 2022;14:301-8.
110. Al-Omary HL, Alawad ZM, Bernieh B. Anti CD20 monoclonal antibody (rituximab) as a rescue treatment in severe and refractory SLE. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2018;11(1):453-62.
111. AlSahow A, Al-Muhaiteeb A, Nawar H, AlHelal B, AlYousef A, Abdallah E, et al. Use of Rituximab as an Off-Label Medication in Glomerular Diseases: Clinical Perspective. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*. 2022;31(2):133-41.
112. Bang SY, Lee CK, Kang YM, Kim HA, Suh CH, Chung WT, et al. Multicenter retrospective analysis of the effectiveness and safety of rituximab in korean patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Autoimmune diseases*. 2012;2012:565039.
113. Barbosa-Arana J, López-López JD, Guerra-Zarama S, Monsalve-Yepes S, Saavedra-Chacón MF, Serna-Giraldo JD, et al. Outcomes with the use of rituximab in patients with refractory lupus nephritis in a Colombian cohort. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2022.
114. Choi SJ, Ahn SM, Oh JS, Hong S, Lee CK, Yoo B, et al. Initial Preserved Renal Function as a Predictor of Favorable Renal Response to Rituximab in Refractory or Relapsing Lupus Nephritis: A Single-center Cohort Study in Korea. *Journal of rheumatic diseases*. 2022;29(1):22-32.
115. Pinto LF, Velásquez CJ, Prieto C, Mestra L, Forero E, Márquez JD. Rituximab induces a rapid and sustained remission in Colombian patients with severe and refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20(11):1219-26.
116. Roccatello D, Sciascia S, Naretto C, Alpa M, Fenoglio R, Ferro M, et al. A Prospective Study on Long-Term Clinical Outcomes of Patients With Lupus Nephritis Treated With an Intensified B-Cell Depletion Protocol Without Maintenance Therapy. *Kidney international reports*. 2021;6(4):1081-7.
117. Tanaka Y, Nakayamada S, Yamaoka K, Ohmura K, Yasuda S. Rituximab in the real-world treatment of lupus nephritis: A retrospective cohort study in Japan. *Modern rheumatology*. 2023;33(1):145-53.
118. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, Hachulla E, Jouenne R, Combe B, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(8):2458-66.

119. El-Reshaid K, El-Reshaid W, Al-Bader S, Sallam HT, Hakim AA, Al-Attiyah R. New protocols for treatment of class IV lupus nephritis with emphasis on Rituximab as the sole maintenance therapy. *Kuwait Medical Journal*. 2018;50(3):343-50.
120. Sharba LFF, Muhana SA, Sharba YF. Use of rituximab in the treatment of lupus nephritis in compares to cyclophosphamide: A prospective cohort study in single center institution. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2020;11(10):1233-40.
121. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, Cook HT, Levy JB, Griffith M, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(8):1280-6.
122. Calabrese C, Atefi G, Evans KA, Moynihan M, Palmer L, Wu SJ. Risk factors for severe COVID-19 among patients with systemic lupus erythematosus: a real-world analysis of a large representative US administrative claims database, 2020-2021. *RMD open*. 2023;9(3).
123. Jayne D, Rovin B, Mysler EF, Furie RA, Houssiau FA, Trasieva T, et al. Phase II randomised trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2022;81(4):496-506.
124. Jayne D, Rovin B, Mysler E, Furie R, Houssiau F, Trasieva T, et al. Anifrolumab in lupus nephritis: results from second-year extension of a randomised phase II trial. *Lupus science & medicine*. 2023;10(2).
125. Furie RA, Aroca G, Cascino MD, Garg JP, Rovin BH, Alvarez A, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2022;81(1):100-7.
126. Rovin BH, Furie RA, Ross Terres JA, Giang S, Schindler T, Turchetta A, et al. Kidney Outcomes and Preservation of Kidney Function With Obinutuzumab in Patients With Lupus Nephritis: A Post Hoc Analysis of the NOBILITY Trial. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2024;76(2):247-54. doi: 10.1002/art.42734. Epub 2023 Nov 10. PMID: 37947366.
127. Furie RA, Rovin BH, Garg JP, Santiago MB, Aroca-Martínez G, Zuta Santillán AE, et al. Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Active Lupus Nephritis. *The New England journal of medicine*. 2025;392(15):1471-83.
128. Sciascia S, Radin M, Yazdany J, Tektonidou M, Cecchi I, Roccatello D, et al. Expanding the therapeutic options for renal involvement in lupus: eculizumab, available evidence. *Rheumatology international*. 2017;37(8):1249-55.
129. Raufi AG, Scott S, Darwish O, Harley K, Kahlon K, Desai S, et al. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Secondary to Lupus Nephritis, Responsive to Eculizumab. *Hematology reports*. 2016;8(3):6625.
130. Bermea RS, Sharma N, Cohen K, Liarski VM. Use of Eculizumab in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, Complicating Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2016;22(6):320-3.
131. de Holanda MI, Pôrto LC, Wagner T, Christiani LF, Palma LMP. Use of eculizumab in a systemic lupus erythemathosus patient presenting thrombotic microangiopathy and heterozygous deletion in CFHR1-CFHR3. A case report and systematic review. *Clinical rheumatology*. 2017;36(12):2859-67.
132. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04564339>.

133. Kato H, Kahlenberg JM. Emerging biologic therapies for systemic lupus erythematosus. *Current opinion in rheumatology*. 2024;36(3):169-75.
134. Furie R, Aroca G, Alvarez A, Fragoso-Loyo H, Santillan EZ, Rovin B, et al. Two-Year Results from a Randomized, Controlled Study of Obinutuzumab for Proliferative Lupus Nephritis. *Arthritis & rheumatology*. 2020;72(SUPPL 10):1984-5.
135. Sammaritano LR, Askanase A, Bermas BL, Dall'Era M, Duarte-García A, Hiraki LT, et al. 2024 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis care & research*. 2025.
136. Fu J, Wang Z, Lee K, Wei C, Liu Z, Zhang M, et al. Transcriptomic analysis uncovers novel synergistic mechanisms in combination therapy for lupus nephritis. *Kidney international*. 2018;93(2):416-29.
137. Alvarado AS, Malvar A, Lococo B, Alberton V, Toniolo F, Nagaraja HN, et al. The value of repeat kidney biopsy in quiescent Argentinian lupus nephritis patients. *Lupus*. 2014;23(8):840-7.
138. Malvar A, Pirruccio P, Alberton V, Lococo B, Recalde C, Fazini B, et al. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2017;32(8):1338-44.
139. Zickert A, Sundelin B, Svenungsson E, Gunnarsson I. Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis. *Lupus science & medicine*. 2014;1(1):e000018.
140. Stoenoiu MS, Aydin S, Tektonidou M, Ravelingien I, le Guern V, Fiehn C, et al. Repeat kidney biopsies fail to detect differences between azathioprine and mycophenolate mofetil maintenance therapy for lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(5):1924-30.
141. Alsuwaida A, Husain S, Alghonaim M, AlOudah N, Alwakeel J, ullah A, et al. Strategy for second kidney biopsy in patients with lupus nephritis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(4):1472-8.
142. Saxena A, Ginzler EM, Gibson K, Satirapoj B, Santillán AEZ, Levchenko O, et al. Safety and Efficacy of Long-Term Voclosporin Treatment for Lupus Nephritis in the Phase 3 AURORA 2 Clinical Trial. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2024;76(1):59-67.
143. Zhao X, Yang SQ, Li M, Wang YG. Effectiveness and safety of B cell-targeting biologics in the treatment of lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *Renal failure*. 2024;46(2):2416605.
144. Oon S, Huq M, Golder V, Ong PX, Morand EF, Nikpour M. Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) discriminates responders in the BLISS-52 and BLISS-76 phase III trials of belimumab in systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(5):629-33.
145. Hasegawa Y, Arinuma Y, Asakura H, Shindo R, Ino K, Kanayama Y, et al. Real-world efficacy of belimumab in achieving remission or low-disease activity in systemic lupus erythematosus: A retrospective study. *Modern rheumatology*. 2023.
146. Wallace DJ, Navarra S, Petri MA, Gallacher A, Thomas M, Furie R, et al. Safety profile of belimumab: pooled data from placebo-controlled phase 2 and 3 studies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013;22(2):144-54.

147. Lee YH, Song GG. Comparative Efficacy and Safety of Biological Agents in the Treatment of Lupus Nephritis: A Network Meta-Analysis. *Pharmacology*. 2023;108(1):17-26.
148. Atisha-Fregoso Y, Malkiel S, Harris KM, Byron M, Ding L, Kanaparthi S, et al. Phase II Randomized Trial of Rituximab Plus Cyclophosphamide Followed by Belimumab for the Treatment of Lupus Nephritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2021;73(1):121-31.
149. Pepper R, Griffith M, Kirwan C, Levy J, Taube D, Pusey C, et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(12):3717-23.
150. Roccatello D, Sciascia S, Baldovino S, Rossi D, Alpa M, Naretto C, et al. A 4-year observation in lupus nephritis patients treated with an intensified B-lymphocyte depletion without immunosuppressive maintenance treatment-Clinical response compared to literature and immunological re-assessment. *Autoimmunity reviews*. 2015;14(12):1123-30.