

## **TÍTULO:**

Recomendaciones generales de la Sociedad Andaluza de Reumatología para usar las terapias biológicas anti-linfocito B en el lupus eritematoso sistémico en la práctica clínica.

## **AUTORES:**

Antonio Fernández-Nebro, UGC Reumatología, IBIMA, HRU de Málaga, Universidad de Málaga

José Luis Marengo de la Fuente, UGC Reumatología, Hospital de Valme, Sevilla

José Javier Pérez-Venegas, UGC Reumatología, Hospital de Jerez, Cádiz

María Ángeles Aguirre Zamorano, UGC Reumatología, IMIBIC, HU Reina Sofía, Universidad de Córdoba

Rafael Cáliz-Cáliz, UGC Intercentros de Reumatología, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Complejo hospitalario de Granada, Universidad de Granada.

## **AUTOR PARA CORRESPONDENCIA:**

Antonio Fernández Nebro

UGC de Reumatología, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Regional Universitario de Málaga, Universidad de Málaga

Pabellón 7 – 2ª planta

Plaza del Hospital Civil s/n

29009 – Málaga

**FECHA DE ELABORACIÓN:** Octubre de 2014.

## **Conflictos de interés**

Antonio Fernández Nebro ha realizado ensayos clínicos para MSD, Pfizer, Roche y UCB, y ha asistido a cursos/congresos patrocinados por MSD, Pfizer y Roche.

José Luis Marengo ha recibido honorarios o pagos por  $\geq 5.000$  D/persona/año de Abbott, MSD, Pfizer y Roche, ha dado charlas en Atención Primaria para BMS, ha realizado ensayos clínicos para Roche y ha asistido a cursos/congresos patrocinado por BMS, MSD, Pfizer y Roche.

María Ángeles Aguirre Zamorano ha asistido a cursos/congresos patrocinada por BMS y GSK.

Rafael Cáliz Cáliz ha recibido ayuda de becas para el Servicio: Roche, MSD, Pheizer. Pago por ponencias; Abbvie, MSD, Roche, Pheizer, UCB, BMS.

José Javier Pérez Venegas declara no tener conflictos de interés.

## **RESUMEN EJECUTIVO:**

**Objetivos:** Elaborar unas recomendaciones generales de uso basadas en la evidencia sobre el uso de la terapia biológica anti-células B en pacientes con lupus eritematoso sistémico para que sirva de referencia a los reumatólogos andaluces y reduzca la variabilidad clínica en los hospitales andaluces.

**Método:** Panel de expertos, encuestas Delphi y revisión sistemática de la literatura.

**Resultados:** Se realizan recomendaciones para el uso de belimumab, la única terapia antilinfocitaria B oficialmente aprobada para el lupus eritematoso sistémico, en la práctica clínica. Se realizan recomendaciones para usar rituximab fuera de ficha técnica en situaciones muy concretas de pacientes con LES.

**Conclusiones:** Se presentan las recomendaciones generales de uso de la terapia antilinfocitaria B en los pacientes con lupus eritematoso sistémico.

## INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune de etiología desconocida que caracteriza por una amplia variedad de manifestaciones clínicas y de auto-anticuerpos.

La prevalencia del LES en la población española adulta según el estudio EPISER (1) es de 91 por 100.000 habitantes (IC 95%: 30-330). Aunque no es una estimación muy precisa, los datos se encuentran dentro de los límites hallados en otras series poblacionales. La mayor parte de las personas afectadas son mujeres en edad fértil (proporción 9-10:1), lo cual condiciona de una manera importante el impacto social de esta enfermedad y su tratamiento. Los niños y los ancianos se afectan con menor frecuencia y su manejo podría ser algo distinto, particularmente en lo que se refiere a los niños ya que en ellos la falta de ensayos clínicos específicos dificulta aún más la toma de decisiones.

El LES tiene un curso clínico variable caracterizado por brotes y remisiones que suponen en muchos casos un reto terapéutico. La mayoría de los pacientes tienen una actividad clínica persistente de base sobre la que sobrevienen periodos de agravamiento. Otros, por el contrario, pasan periodos de remisión de la enfermedad más o menos prolongados alternando con periodos de actividad que pueden ser únicos (monofásico) o repetidos.

Cada brote de la enfermedad, según su gravedad, intensidad y localización, puede suponer en mayor o menor medida, un daño orgánico que se acumularía a lo largo del tiempo y daría lugar a secuelas, discapacidad y comorbilidades con diferentes grados de impacto sobre el paciente y la sociedad. Los principales predictores de costes directos e indirectos en el lupus son una mayor actividad de la enfermedad, una mayor duración y unos peores resultados físicos y mentales en el SF-36 (2).

En los últimos años el conocimiento de la patogénesis de las enfermedades inflamatorias mediadas por inmunidad (IMID) ha experimentado un gran avance. Fruto de este conocimiento se han desarrollado nuevas dianas terapéuticas y se han diseñado moléculas biológicas específicas muy potentes y eficaces. La artritis reumatoide (AR) es la enfermedad que ha resultado más beneficiada de las terapias biológicas pero la experiencia acumulada en ella ha servido de beneficio para muchas otras IMID. La célula B parece una diana apropiada en una enfermedad mediada por

anticuerpos como es el LES y recientemente Belimumab ha sido aprobado para el tratamiento del LES activo refractario a tratamiento gracias a la eficacia demostrada en los ensayos clínicos BLISS-52 y BLISS-76 (3-5). Sin embargo, su uso está aún poco extendido y existen pocos estudios de efectividad en la práctica clínica. Por el contrario, rituximab se ha extendido bastante en la práctica clínica y posee numerosos estudios de efectividad pero no ha sido aprobado oficialmente para el LES debido a los pobres resultados obtenidos en los ensayos clínicos LUNAR y EXPLORER (6, 7). Los clínicos, sin embargo, tienen la sensación de que estos pobres resultados se debieron a una inadecuada metodología.

El objetivo del presente documento fue proporcionar directrices basadas en las evidencia actualmente disponible que sirva de guía a los reumatólogos para elegir la opción más adecuada entre las terapias anti-linfocitos B en el tratamiento del LES. Así mismo se espera que este documento ayude a reducir la variabilidad clínica en el uso de estos fármacos especialmente en los hospitales andaluces.

## **MÉTODOS**

### Diseño:

Panel de expertos, encuestas Delphi y revisión sistemática de la literatura.

### Elección del panel de expertos en LES

El encargado del proyecto (AFN) eligió otros 4 reumatólogos andaluces con los siguientes criterios: (1) experiencia reconocida en el manejo clínico del LES en la práctica diaria; y (2) ser autor de publicaciones sobre LES en revistas indexadas en *Journal Citation Report*.

### Elaboración de las preguntas y primera ronda Delphi

En la primera reunión se generaron 41 preguntas frecuentes sobre el uso de las terapias anti-linfocitos B en la práctica clínica. De ellas se extrajeron las preguntas de efectividad, seguridad y seguimiento definitivas para la revisión sistemática que quedaron resumidas en 35. La revisión sistemática fue efectuada por el encargado del proyecto en colaboración con el resto de los panelistas. Estas preguntas fueron puntuadas según su relevancia por los expertos mediante una ronda Delphi.

### Revisión sistemática de la evidencia y elaboración de la revisión

La revisión de la evidencia fue realizada por uno de los autores (AFN). La población diana fue LES según criterios de clasificación actualizados del *American College of Rheumatology* (8). Debido a la reciente liberación del consenso SER sobre terapias biológicas en el LES, se tuvieron en cuenta sus revisiones (9). La búsqueda bibliográfica se realizó utilizando la base de datos MEDLINE hasta el 15 de Septiembre de 2013 con la estrategia de búsqueda: ("Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]) AND (((("belimumab"[Title/Abstract]) OR "anti baff"[Title/Abstract]) OR "anti blys"[Title/Abstract])) OR (("rituximab"[Title/Abstract]) OR "anti cd20"[Title/Abstract])). Se utilizaron los filtros "Humans", "English" y "Spanish". Entre los 417 resultados se eligieron los ensayos clínicos disponibles, revisiones sistemáticas, estudios observacionales y series de casos (al menos 3 casos). Finalmente resultaron 27 artículos sobre belimumab y 49 sobre rituximab que fueron leídos por los panelistas. Entre todos ellos elaboraron un documento de revisión que sintetizó la evidencia relacionada con el tratamiento del LES mediante terapia biológica anti-linfocito B.

#### Presentación de la evidencia y discusión

En una segunda reunión realizada en Octubre de 2013 se presentaron los resultados de la evidencia. Los 5 panelistas actuaron como un solo grupo nominal y siguiendo los principales pasos en la toma de decisiones del manejo de los pacientes con lupus, se fueron proponiendo diferentes recomendaciones seguidas de una breve argumentación.

#### Elaboración de las recomendaciones y 2ª ronda Delphi

Una vez redactadas dichas recomendaciones se sintetizaron para ser sometidas a votación con grado de acuerdo usando una segunda ronda Delphi. Una vez votadas, se redactaron las recomendaciones finales con su grado de acuerdo. El grado de acuerdo se definió como el porcentaje de consenso entre los expertos utilizando una escala analógica entre 1 (total desacuerdo) y 10 (total acuerdo). Se aceptó como consenso un acuerdo en la votación del 70% o superior. Aquellas que no alcanzaron consenso, se reformularon siguiendo los comentarios sugeridos por los panelistas y se volvieron a votar.

## RESULTADOS DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA

### Terapia anti-CD20: Rituximab

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une específicamente al receptor CD20 e induce la lisis de linfocitos B por citotoxicidad mediada por complemento o por anticuerpos. Un tercer mecanismo de acción posible incluye la apoptosis de las células B (10).

#### Farmacocinética y farmacodinamia de rituximab

El grado de depleción linfocitaria alcanzada tras un curso de rituximab parece influir en su efectividad, particularmente en el LES (11, 12). Como el CD20 no está presente en las células madre, la depleción linfocitaria suele ser reversible. El grado y duración de la depleción es variable, no sólo en función de la dosis, como se demostró en el estudio de escalada de dosis (13), en el que se produjo depleción con la dosis menor (100mg). La vida media de rituximab es de 21 días y aunque se produce una rápida disminución de linfocitos circulantes, la depleción máxima puede ocurrir a los 3 meses. Suele considerarse como una buena depleción un recuento de células B CD19+  $<0,01 \times 10^9/L$ . En general la repoblación ocurre a partir de los 6 meses, con grandes diferencias entre pacientes aunque en la mayoría ocurre a los 8 meses. *Lazarus et al.* (14) estudió la depleción de células B en 61 pacientes tratados con rituximab y encontró que la recidiva de la enfermedad se demoró bastante tiempo después de que la repoblación sucediera. Los pacientes que se recuperaron de la depleción más rápidamente fueron también los que antes recayeron. Además, estos autores encontraron que los niveles de anti-DNA solo disminuyeron en aquellos pacientes que se mantuvieron en remisión después de la repoblación. No obstante, la recidiva del lupus también puede ocurrir en pacientes que todavía mantienen una depleción de las células B (15). Existen diferencias en el fenotipo de la reconstitución inmune. En aquellos que presentan un predominio de células B naive y un retraso en la recuperación de células de memoria (CD27+) se observan remisiones clínicas prolongadas (14, 16).

Algunos pacientes con LES permanecen deplecionados de células CD20 de forma muy prolongada o sufren una repoblación inferior a la que tenían antes del tratamiento. Sin embargo, se desconoce si esto influye en un mayor riesgo de infecciones. En nuestra revisión no hemos encontrado ningún estudio que evalúe específicamente la

relación entre el grado de depleción linfocitaria y su duración con la seguridad del rituximab.

Indirectamente, por sus efectos farmacodinámicos, rituximab también puede disminuir la producción de auto-anticuerpos y citocinas proinflamatorias, aumentar la actividad T reguladora y disminuir la activación de células T. En el estudio LESIMAB se observó una disminución en los niveles de anti-DNA nativo y en los de anticuerpos antifosfolípidos, tanto a corto como a largo plazo, así como un aumento en los niveles de complemento (17).

#### Indicaciones y pautas de uso de rituximab en el lupus

Rituximab no está indicado oficialmente para el tratamiento del lupus, por lo que solo puede usarse fuera de ficha técnica.

La experiencia con rituximab en lupus refleja en gran medida la práctica clínica actual y está dirigida sobre todo al tratamiento del LES refractario al tratamiento estándar. En la mayoría de las publicaciones rituximab se ha empleado en formas graves de la enfermedad. Las indicaciones elegidas en los estudios observacionales fueron muy diversas pero las principales fueron: nefritis lúpica, citopenias, artritis grave, lesiones cutáneas extensas, neurolupus y brotes multiorgánicos catastróficos. Hasta ahora se han publicado alrededor de 1.000 pacientes con este tratamiento que han sido extensamente revisados, siendo la tasa de remisión en ellos del 50–100% (18-21).

Existe una gran variación en las dosis utilizadas en los diferentes estudios; la pauta utilizada en linfoma, 4 dosis semanales de 375 mg/m<sup>2</sup>, ha sido algo más común en los estudios iniciales que la pauta para AR (2 dosis de 1g separadas 15 días). Aunque no hay elementos sólidos que permitan establecer cuál es la más útil, según nuestra experiencia, la pauta de linfoma podría asociarse con mayor riesgo de infecciones graves sin aportar una mayor efectividad (17).

La mayoría de los estudios publicados añaden rituximab al tratamiento inmunosupresor estándar o lo combinan con ciclofosfamida o con bolos de metilprednisolona. No existe ningún estudio que evalúe si esta práctica tiene algún beneficio para el paciente con LES. El único estudio que evaluó la combinación con micofenolato fue el LUNAR durante el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica y no encontró ventajas (6). En realidad este estudio no evaluaba si rituximab era más



eficaz con o sin inmunosupresor y corticoides, sino lo contrario, si micofenolato más corticoides era más eficaz con o sin rituximab.

Tampoco existen estudios que evalúen cuál sería el inmunosupresor más adecuado. La mayoría de los estudios antes de 2010 emplearon ciclofosfamida o micofenolato e incluyeron pacientes refractarios con complicaciones graves. Sin embargo, tanto LESIMAB como el registro AIR (entre ambos suman 267 pacientes), utilizaron también metotrexato, azatioprina, ciclosporina, leflunomida e hidroxicloroquina (17, 22). En el registro AIR los pacientes que recibieron inmunosupresores concomitantes obtuvieron una mejoría equivalente a los que no lo recibieron. Sin embargo, el estudio LESIMAB encontró en el análisis multivariante al final del seguimiento que los pacientes con inmunosupresores distintos a la ciclofosfamida tenían 3,5 veces más probabilidad de respuesta que aquellos con monoterapia, mientras que la ciclofosfamida solo proporcionó una ventaja del 10%.

Debido a que la mayoría de los pacientes con LES tratados con rituximab sufren una recaída después de un tiempo variable que suele oscilar entre 16 y 24 meses, es frecuente que estos pacientes precisen nuevos retratamientos. Parece claro, tras los estudios LUNAR y EXPLORER que la administración sistemática de las infusiones de rituximab no tiene ventajas. No existen, no obstante, demasiados estudios observacionales que evalúen la efectividad y seguridad de los retratamientos con rituximab en el LES (17, 22-27). Todos estos estudios hacen un enfoque de los retratamientos “a demanda”, lo cual parece tener no solo ventajas de seguridad sino también de eficacia ya que el fenotipo de la repoblación parece variar entre ambos abordajes.

### Eficacia y efectividad de rituximab en el lupus

#### *Resultados de rituximab en general*

En una reciente revisión sistemática de la bibliografía (28), los autores seleccionan 27 estudios no controlados, con un total de 456 pacientes. Los autores encontraron resultados favorables medidos por SLEDAI y BILAG. El SLEDAI medio inicial de 8,8 se redujo un 58% y el BILAG inicial 14,7 se redujo un 61%, con niveles de significación  $p < 0,001$  en ambos. En general los estudios prospectivos en condiciones de práctica clínica con rituximab demuestran que los pacientes con lupus que consiguen una buena depleción de células B alcanzan una mejoría del 80% de la actividad, con

respuestas favorables también en pacientes graves y refractarios a tratamiento estándar (10).

Sólo se han realizado dos ensayos controlados de rituximab en pacientes con LES, el estudio EXPLORER (7) con 257 pacientes de lupus – excluidos los que tenían nefritis – y el estudio LUNAR (29) que incluyó 144 pacientes con nefritis lúpica. En el estudio EXPLORER no se demostró mayor eficacia del rituximab en el objetivo BILAG. Los resultados de LUNAR se muestran en el subapartado dedicado a la nefritis.

Rituximab, por su mecanismo de acción, no es un fármaco de acción rápida. El tiempo que tardan en mejorar los pacientes tratados con rituximab puede ser variable según la complicación que estemos tratando. Las manifestaciones que suelen responder más precozmente son las hematológicas, cutáneas y neurológicas, que pueden mejorar en pocos días. No obstante, no existe ningún estudio que evalúe específicamente el tiempo de acción de rituximab en el lupus y este dato se ve normalmente interferido por la administración concomitante de corticoides a altas dosis. En el estudio LESIMAB el tiempo medio hasta la mejor respuesta (mejor SLEDAI durante el seguimiento) estuvo en torno a 6 meses (17).

#### *Resultados de rituximab en nefritis*

El ensayo LUNAR evaluó la eficacia y seguridad del rituximab frente a placebo en pacientes con nefritis lúpica en tratamiento concomitante con MMF y glucocorticoides. Aunque no se demostró una mayor repuesta completa, sí halló una mejor respuesta parcial, considerada como 1) normalización de Cr sérica o aumento inferior al 15% 2) sedimento urinario inactivo y 3) cociente proteína/creatinina en orina <0,5g/g.

El uso de rituximab en varios estudios abiertos han demostrado eficacia en el tratamiento de pacientes refractarios a inmunosupresores (22, 30). En LESIMAB se encontró respuesta renal en 82% de un total de 63 pacientes con nefritis. El registro AIR encontró respuesta completa en el 48% y parcial en el 23% en un total de 42 pacientes con nefritis refractaria a azatioprina, micofenolato o ciclofosfamida (22). El grupo BIOGEAS (30) recogió 164 pacientes con nefritis de su propio registro y de otros estudios abiertos y observaron alguna respuesta en el 67% de pacientes, con reducciones en la proteinuria en el 90% de los casos, y una mejoría de la función renal en el 50% de los pacientes. Por tanto, pese a no demostrarse superioridad frente a micofenolato en el ensayo LUNAR, rituximab parece mostrar efectividad en el control

de pacientes refractarios a inmunosupresores, fundamentalmente ciclofosfamida y micofenolato.

#### *Resultados de rituximab en artritis*

Aunque no existen ensayos específicos que evalúen la eficacia y seguridad de rituximab en la artritis asociada al lupus, en muchos de los estudios abiertos se han analizado los resultados en pacientes con artritis grave. El 42% de los pacientes de LESIMAB presentaba artritis activa al iniciar el tratamiento con rituximab y se obtuvo respuesta en el 93% de los casos con el primer ciclo (17). Estos resultados coinciden con los de otros estudios (31). En el registro AIR la artritis estaba presente en 36 de 50 pacientes con datos evaluables y se obtuvo remisión completa en el 52% y parcial en el 20% (22). BIOGEAS, en un resumen enviado a EULAR incluyó los resultados de 128 pacientes tratados hasta junio de 2009, pero solo 8 (3%) pacientes fueron tratados por artritis (32). *García-Carrasco et al.* (33) presentaron los datos retrospectivos de 52 pacientes con LES tratados con rituximab, 25 de ellos con artritis intensa y observaron remisión completa en 19 (76%) de ellos a los 6 meses del tratamiento.

#### *Resultados de rituximab en Neurolupus*

Aunque las complicaciones graves de sistema nervioso (SNC) son menos frecuentes en el LES que la nefritis, la artritis o el rash, las manifestaciones neurológicas resistentes a tratamiento estándar se encuentran entre las que mejor responden a rituximab (31). No obstante, la experiencia con rituximab en el neurolupus es escasa y se limita a una serie de casos y varios casos clínicos. *Tokunaga et al.* (34) refirieron mejorías rápidas en el 72% de sus 22 pacientes con lupus del SNC, mientras que en el 28% restante la enfermedad progresó o permaneció estable. El proceso que más se benefició fue el estado confusional agudo, aunque también se observaron mejorías en la disfunción cognitiva, la psicosis y las convulsiones, así como en la distribución de las lesiones observadas en resonancia magnética. Doce de los 42 pacientes de *Pinto et al.* (35) fueron tratados con rituximab por neurolupus (4 con mielopatía, 4 con polineuropatía y 1 con polineuropatía y convulsiones), obteniéndose mejoría en 9 (75%). En el grupo de pacientes de LESIMAB figura la afectación neurológica como causa de tratamiento en 11 pacientes, obteniéndose resultados favorables en más de un 70% de casos.

Finalmente, resaltar que la indicación de rituximab se adaptaría más a pacientes con formas difusas de neurolupus, déficits cognitivos, psicosis o crisis comiciales. Aunque se puede observar una disminución de los títulos de anticuerpos anticardiolipina, la anticoagulación no puede ser sustituida por el tratamiento con rituximab en pacientes con formas focales de neurolupus, o antecedentes de fenómenos trombóticos.

#### *Resultados de rituximab sobre las complicaciones hematológicas*

En general, la mayoría de los estudios muestran una buena respuesta en el tratamiento de las citopenias con rituximab. *Lindholm* et al. (36) observaron la normalización de las cifras plaquetarias en el 56% de las trombopenias refractarias a esteroides e inmunoglobulinas. Similares resultados han sido comunicados por *Sfikakis* et al. (31) y *García-Carrasco* et al. (33).

*Pinto* et al. (35) comunicaron su experiencia con 42 pacientes entre los que se incluyeron 6 pacientes con trastornos hematológicos. En los 3 primeros meses mejoraron solo 3 pacientes (2 anemias hemolíticas y 1 con trombopenia) mientras que el resto se demoró hasta 21 meses.

Rituximab también ha sido probado a baja dosis (4 infusiones semanales de 100mg) en pacientes con LES observándose una depleción completa en todos los 10 pacientes que la recibieron por trombopenia intensa resistente a altas dosis de esteroides e inmunosupresores (37). El 70% alcanzó una respuesta (plaquetas >50.000) durante los primeros 6 meses (media de recuentos plaquetarios basales de 10.000).

LESIMAB, por el contrario, no observó tan buena respuesta en los pacientes con trombopenia aunque el número de casos incluidos en este estudio fue bajo. De los 21 pacientes con recuentos de plaquetas inferiores a 60.000, se superó esta cifra en 18 pacientes después del primer ciclo. Sin embargo, la presencia de complicaciones hematológicas en el momento de iniciar rituximab se asoció con un 83% menos de probabilidad de alcanzar una respuesta clínica (completa o parcial). Los 5 pacientes que trataron *García-Hernández* et al (38) recuperaron sus cifras de plaquetas, pero 2 de ellos recayeron. Aunque hay escasa experiencia, se han descrito casos con buena respuesta a rituximab después de fallo a la esplenectomía (39).

Rituximab podría posicionarse en el tratamiento de trombopenias u otras citopenias refractarias a glucocorticoides, hidroxicloroquina y al menos un inmunosupresor, azatioprina o micofenolato.

#### Seguridad de rituximab en el lupus

Los efectos adversos más comunes con rituximab son las reacciones infusionales y de hipersensibilidad, que suelen presentarse durante la infusión o en las horas siguientes. La intensidad y frecuencia de las reacciones infusionales suelen disminuir a partir del segundo curso de tratamiento, pero pueden presentarse en cualquier momento. En escasas ocasiones puede producirse una reacción de hipersensibilidad similar a la enfermedad del suero que podría confundirse con algunas de las manifestaciones del lupus. El uso preinfusional de antihistamínicos, paracetamol y glucocorticoides así como la reducción en la velocidad de infusión pueden reducir las reacciones infusionales.

Las infecciones graves son otro problema común en los pacientes tratados con rituximab. Los pacientes con más riesgo son aquellos que han tenido afectados un elevado número de órganos por el lupus, los que presentan recuentos de leucocitos por encima de lo normal en el momento de la primera infusión y también los que reciben la pauta de rituximab en linfoma.

Los pacientes con LES y otras enfermedades reumáticas tienen un mayor riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), incluso aquellos que tienen mínima o ninguna inmunosupresión (40, 41). Con rituximab se han reportado algunos casos en el LES y la FDA alerta sobre esta posibilidad. Aunque se trata de un evento adverso raramente asociado al uso de rituximab, la naturaleza devastadora de la PML obliga a una continua vigilancia, particularmente en los pacientes que están o han estado expuesto a un agente alquilante (42).

No existe ningún estudio que evalúe el uso de vacunas en los pacientes con LES tratados con rituximab, por lo que en este caso debemos remitirnos a los estudios realizados en AR y a las recomendaciones sobre gestión del riesgo con terapias biológicas de la SER. Igualmente ocurre con los pacientes con LES que tienen infección por el virus de la hepatitis B y/o C, antecedentes de neoplasias, embarazo o lactancia, ya que no existen estudios que evalúen la seguridad de rituximab en estos supuestos (43).

## Terapia anti-BLyS: Belimumab

### Mecanismo de acción de belimumab

Belimumab es un anticuerpo monoclonal humano que bloquea la citocina *B Lymphocyte Stimulator* (BLyS), también llamada *B-cell activating factor* (BAFF). Esta citocina perteneciente a la superfamilia del TNF y es esencial para prolongar la supervivencia y estimular la proliferación de células B cuando se unen a sus receptores específicos. Estos receptores son 3 diferentes (TACI, BCMA y BAFF-R/BR3) y se presentan en diferentes subpoblaciones celulares. El bloqueo de BLyS que ocasiona belimumab impide su unión a cualquiera de los 3 receptores y conduce a la apoptosis de algunas subpoblaciones de linfocitos B. Algunos de estos subtipos son altamente dependientes de BLyS/BAFF para poder sobrevivir y madurar, mientras que otras son menos o nada dependientes de BLyS/BAFF para su supervivencia. Las células B activadas y naive así como de células plasmáticas son muy dependientes de esta citocina, mientras que las células B activadas maduras diferenciadas en plasmoblastos y las células B memoria no son dependientes de BLyS, así que no se ven afectados por belimumab. Esto ayuda a conservar la inmunidad vacunal previa, pero supone un posible freno a su eficacia ya que a partir de ellas se podrían recuperar los clones de células productoras de auto-anticuerpos.

Otra citocina emparentada con BLyS es el *proliferation-inducing ligand* (APRIL) que se une a solo 2 de los 3 receptores anteriormente mencionados (TACI y BCMA). Esta citocina es bloqueada por otro biológico que está actualmente en desarrollo (atacept).

### Indicaciones, posología y farmacocinética de belimumab

Belimumab está indicado en el tratamiento adyuvante de pacientes con LES activo con anticuerpos positivos a pesar de tratamiento estándar. No está indicado por el momento en la nefritis lúpica activa grave, el neuro-lupus grave, ni en lupus infantil porque todavía no hay disponibles ensayos específicos sobre estos subtipos. No obstante, un análisis agrupado de los pacientes con nefritis activa que entraron en los ensayos BLISS (debemos recordar que se excluyeron los pacientes con nefritis activa grave) sugiere que belimumab podría ofrecer algún beneficio en la nefritis (44).

Antes de iniciar tratamiento con belimumab, los pacientes deben ser evaluados desde el punto de vista clínico y analítico. Es conveniente la valoración de la actividad de la enfermedad mediante un índice de actividad validado (e.g, SELENA-SLEDAI y/o BILAG) y la evaluación del daño crónico (e.g., SLICC-ACR-DI). Para los pacientes con afectación articular significativa, es recomendable la realización de un recuento articular similar al que se efectúa en los pacientes con artritis reumatoide. Debe realizarse una analítica completa con auto-anticuerpos, niveles de complemento, sedimento urinario y cociente proteínas/creatinina en orina. Por motivos de seguridad se debe solicitar una placa de tórax, Mantoux-booster-quantiferon, una serología de virus de la hepatitis B y C, VIH, CMV y un test de embarazo en las mujeres fértiles.

Belimumab se administra a dosis de 10mg/Kg en perfusión intravenosa de aproximadamente 1 hora de duración los días 0, 14 y 28 y después cada 4 semanas. Los estudios farmacocinéticos no han encontrado necesidad de ajustes de dosis por edad, sexo, raza, actividad de la enfermedad, o características basales (hepatopatía, función renal, etc.). Solo se ha advertido de la necesidad de ajuste de dosis en caso de proteinuria muy intensa con formación de tercer espacio. También se debe tener precaución en la insuficiencia renal muy grave porque estos pacientes no formaron parte de los ensayos.

La evaluación de la respuesta al tratamiento debe hacerse mensual, justo antes de cada infusión. Dichas evaluaciones deben incluir un índice de actividad del LES (con recuento articular si procede), una evaluación funcional, un chequeo de efectos adversos y una conciliación del tratamiento.

#### Eficacia de belimumab

En los pacientes con LES seropositivo (ANA  $\geq$ 1:80 o anti-DNA  $\geq$ 30 UI/ml), en tratamiento estándar (corticoides y/o antipalúdicos y/o inmunosupresores), las tasas de respuestas *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index* (SRI) en la semana 52 fueron más altas con belimumab que con placebo en los ensayos BLISS-52 y BLISS-76 (en ambos estudios combinados, la respuesta sucedió en el 50,6% de los asignados a belimumab 10 mg/Kg versus 38,6% de los asignados a placebo) (45-47). El beneficio se observó entre las semanas 16 a la 24 y persistió hasta la 52. En el BLISS-76 no se mantuvo la diferencia con placebo en la semana 76 (39% vs. 32%). Belimumab fue también más eficaz que placebo en la mayoría de los objetivos secundarios, siendo los resultados en general mejores en el BLISS-52 que en el

BLISS-76. Los dominios en BILAG y SELENA-SLEDAI que más mejoraron fueron el muco-cutáneo y el articular, seguidos de otros como vasculitis y sistema nervioso central (44). Por otro lado se observó menos empeoramiento en los tratados con belimumab en el dominio hematológico de BILAG y en los de SELENA-SLEDAI inmunológico, hematológico y renal.

La mayoría de los pacientes de los ensayos BLISS recibieron belimumab con corticoides y antipalúdicos (65%) y menos del 50% recibía inmunosupresores (alrededor del 24-30% azatioprina, 7-12% metotrexato y 6-7% micofenolato). No se sabe si belimumab y antipalúdicos es mejor o peor que belimumab más un inmunosupresor. Tampoco se conoce si belimumab podría administrarse en pacientes previamente tratados con rituximab. Sin embargo, al menos desde el punto de vista teórico, esta combinación podría tener ventajas para mantener la depleción previamente conseguida con rituximab.

El perfil de los pacientes candidatos al tratamiento con Belimumab debe ser pacientes con una actividad clínica significativa (SELENA-SLEDAI  $\geq 6$  según los ensayos BLISS) a pesar del tratamiento estándar, o bien con una actividad clínica aceptable pero con efectos indeseables causados por los corticoides. En los BLISS la media de SELENA-SLEDAI estaba en torno a 10 y alrededor del 50% tenían niveles  $\geq 10$ . El 57-68% de los pacientes tenían al menos 1 BILAG A o 2B, y en la mayoría de los casos ocurrieron en los dominios muco-cutáneo y articular..

Conviene enfatizar que al igual que ocurre con rituximab, belimumab produce mayor beneficio en los pacientes con más alta actividad de la enfermedad, anti-DNA positivos, niveles de complemento bajos o tratamiento con esteroides (48). En estos pacientes, el tratamiento con belimumab disminuye los niveles de anticuerpos (incluyendo anti-DNA, anti-Sm, anticardiolipinas y anti-ribosomal P) y aumenta los niveles de C3 y C4.

El tratamiento debe suspenderse a los 6 meses si no se ha obtenido una respuesta clínica. Sin embargo, no se sabe por el momento cuánto tiempo debería mantenerse una vez alcanzada la respuesta clínica. En el estudio de *Merrill et al.* (47), el 90% de los pacientes en tratamiento con belimumab mantuvieron la mejoría 4 años. En la práctica clínica, puede que solo un tercio de los pacientes responda sin sufrir efectos adversos y el resto o puede que no responden o puede que tengan efectos adversos que les obligue a suspender el tratamiento, en similares proporciones (49). Tampoco



hay experiencia con la optimización de dosis para aumentar la respuesta o disminuir el riesgo de efectos adversos. No obstante, los estudios encaminados a la búsqueda de dosis solo probaron las dosis de 1 y 10 mg/Kg y no se detectaron grandes diferencias entre ellas. Por este motivo, es posible que también pudieran obtenerse mejorías (o mantenerse una mejoría previamente consolidada) con dosis inferiores a las indicadas en ficha técnica.

### Seguridad de belimumab

Los efectos adversos notificados con más frecuencia son las reacciones a la infusión, las reacciones de hipersensibilidad y las infecciones, pero su frecuencia podría disminuir a largo plazo (47). Solo el 1% de las reacciones son graves y el riesgo es mayor en las 2 primeras infusiones aunque puede ocurrir posteriormente. Este riesgo es mayor en sujetos con antecedentes de hipersensibilidad a varios fármacos. Las reacciones infusionales y las reacciones de hipersensibilidad agudas pueden presentarse en las primeras 24 horas tras la infusión pero en ocasiones pueden producirse reacciones demoradas (no agudas) hasta 5-10 días después de la administración, lo cual debe advertirse a los pacientes. Es aconsejable una vigilancia de varias horas tras la infusión, especialmente en las primeras infusiones. Como las reacciones graves son más comunes en pacientes con reacciones previas a múltiples fármacos, en ellos se deben extremar las precauciones. Aunque se recomienda premedicar (antihistamínicos y/o paracetamol y/o corticoides), no está demostrada su eficacia.

La tasa de infecciones graves en los ensayos fue del 5,3%, similar a la que se observó con placebo en los ensayos clínicos. No parece que belimumab altere la inmunidad frente a tétanos, neumococo e influenza en pacientes previamente vacunados.

No es aconsejable belimumab en el embarazo o lactancia. Se recomienda seguir la gestión del riesgo del consenso SER para reducir complicaciones. No hay datos de seguridad en pacientes con infecciones del virus de la inmunodeficiencia humana, VHB o C, hipogammaglobulinemia, ni trasplantados.

El riesgo de tumores no parece incrementarse según los datos actualmente disponibles, pero aún el número de pacientes y el tiempo de tratamiento es insuficiente para extraer datos concluyentes en este aspecto.

Se desconoce si Belimumab aumenta o no el riesgo de PML. Hasta el momento se ha comunicado un caso pero todavía el número de pacientes y el tiempo de uso son insuficientes (50).

## **RECOMENDACIONES DEL PANEL**

### **Evaluación y manejo inicial de los pacientes con LES subsidiarios a una terapia anti-linfocitaria B**

Antes de iniciar tratamiento con una terapia anti-linfocitaria, los pacientes con LES deberían ser evaluados de una forma completa desde el punto de vista clínico y analítico para asegurar una adecuada valoración de la efectividad y la seguridad (N 5; GR D; GA 100%).

Debería utilizarse preferentemente un índice de actividad validado. Aunque ninguno de ellos ha sido ampliamente aceptado, SELENA-SLEDAI y BILAG son los más usados en ensayos y práctica clínica. A pesar de sus limitaciones, por su sencillez, este panel recomienda al menos SELENA-SLEDAI en cada visita (N 5; GR D; GA 96%). Este instrumento incluye también EVA (0-3) que valora la actividad de la enfermedad según el médico y una evaluación de la intensidad del brote (SFI).

Para los pacientes con afectación articular significativa que van a ser tratados con biológicos podrían ser mejor evaluados usando además un recuento articular (dolorosas e inflamadas), EVA de dolor y EVA general del paciente similar al utilizado en la valoración de la AR (N 5; GR D; GA 98%).

Así mismo, debería hacerse también algún índice de cronicidad (e.g., SLICC-ACR-DI) para valorar el daño existente y su cambio a lo largo del tiempo a pesar del tratamiento. Este índice podría hacerse basalmente y anualmente (N 5; GR D; GA 82%).

En cuanto a las exploraciones complementarias, los pacientes deberían disponer de una analítica general completa antes del tratamiento (perfil hematológico, inmunológico, renal, hepático y muscular), incluyendo reactantes de fase aguda, inmunoglobulinas, niveles de complemento y anti-DNA. Debería de disponerse también de radiografía de tórax, ENA y antifosfolípidos realizados en los últimos 6 meses. Por motivos de seguridad deberíamos tener Matoux-booster con o sin Quantiferon, serología de virus de la hepatitis B y C, VIH, CMV y un test de embarazo

en las mujeres fértiles (NE 4; GR C; GA 100%). Así mismo, los pacientes que son subsidiarios de tratamiento con rituximab deberían tener un recuento de CD19 (N 5; GR D; GA 70%).

Los pacientes con infección activa o infección por virus B, C o HIV, embarazo o hipogammaglobulinemia no deberían recibir estas terapias. Una infección activa debería tratarse adecuadamente antes de la terapia biológica. En el caso de la tuberculosis latente, podría iniciarse el biológico una vez que el paciente está siendo tratado por lo menos 1 mes pero realmente no existen evidencias de cuál es el tiempo mínimo de seguridad.

Recientemente la FDA ha introducido una alerta en la ficha de rituximab y ofatumumab (aprobado para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica), referente al peligro de reactivación de hepatitis B en pacientes previamente infectados. Recomiendan determinar el antígeno de superficie HBs Ag y el anticuerpo anti-core antes de iniciar Rituximab. En aquellos casos, fundamentalmente linfomas, que deban recibir Rituximab, se recomienda el manejo por expertos en virus B para terapias específicas. Probablemente la existencia de antígeno de superficie positivo o anti-core negativo debería suponer la elección de otro tipo de fármaco en enfermedades no malignas. Se ha demostrado reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con quimioterapia que incluye rituximab, con títulos bajos de anticuerpos (<100) contra el Ag de superficie.

En el caso del virus C existe controversia pues se ha descrito reactivación del virus C con elevación de transaminasas y replicación RNA tras la administración de rituximab. Algunos autores cuestionan la participación de este fármaco, generalmente asociado a otros medicamentos en el tratamiento de linfomas. Rituximab se considera una alternativa razonable en el tratamiento de la vasculitis crioglobulinémica asociada a virus C. Antes de iniciar tratamiento con rituximab debe estudiarse la presencia de virus C y en los casos positivos sería recomendable el seguimiento de función hepática y RNA de virus C.

Sería recomendable antes del tratamiento, si fuera posible, las vacunas contra la gripe (durante la campaña), la hepatitis B y el neumococo (NE 3b; GR C; GA 96%).

Es necesario un registro adecuado de los tratamientos que previamente han recibido para el lupus y los que estén recibiendo en la actualidad para cualquier problema de salud.

## **Evaluación y manejo de los pacientes durante el tratamiento biológico anti-linfocitario B**

Debido a que las terapias anti-linfocitarias solo están actualmente disponibles por vía intravenosa, los pacientes deben manejarse en una unidad de hospital de día de forma coordinada con un clínico experimentado en el manejo de lupus.

Las infusiones de belimumab se harán durante una hora a la dosis de 10 mg/Kg (semanas 0, 2, 4 y después cada 4 semanas) junto con premedicación y se aconseja vigilar a los pacientes durante varias horas ante posibles reacciones infusionales y de hipersensibilidad, especialmente durante las primeras infusiones. Debido a que las reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse horas más tarde e incluso días más tarde, una vez que el paciente esté en su domicilio, es muy recomendable advertir a los pacientes acerca de esta posibilidad. Aunque no se conoce la efectividad de los anti-histamínicos H1 con o sin corticoides para prevenir las reacciones tardías, tal vez sería aconsejables usarlos en los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a múltiples fármacos (NE 5; GR D; GA 98%).

Las infusiones de rituximab se puede realizar usando la pauta de AR o la de linfoma y en ambos casos la velocidad de infusión va a depender de la dosis y de la tolerancia a la misma ya que las reacciones de infusión e hipersensibilidad son frecuentes (NE 5; GR D; GA 98%).

Con ambos fármacos y según su gravedad, las reacciones infusionales y de hipersensibilidad deben manejarse reduciendo la velocidad de infusión o interrumpiéndola, junto a la administración glucocorticoides intravenosos, anti-histamínicos H1, paracetamol, oxígeno, e incluso adrenalina subcutánea si fuera necesaria (NE 5; GR D; GA 94%).

Los pacientes en terapia biológica anti-linfocitaria B debería ser evaluados con una frecuencia variable según la gravedad de su situación clínica. En general se recomienda al menos una valoración mensual durante los primeros 3 meses y después trimestralmente. Cada una de estas valoraciones debería incluir la recogida de datos relacionados con la efectividad y la seguridad, incluyendo la recogida de posibles efectos adversos, conciliación del tratamiento, índice de actividad y analítica, incluyendo perfil hematológico, renal (función renal, sedimento e índice proteína/creatinina en orina), hepático, reactantes de fase aguda, niveles de

complemento y anti-DNA. La dosificación de las inmunoglobulinas es recomendable cada 6 meses. Los pacientes con rituximab deberían contar con un recuento de CD19.

La duración del tratamiento biológico dependerá del fármaco, de su tolerancia y de su efectividad. El tratamiento con belimumab puede tardar entre 16 y 24 semanas en ser efectivo, por lo que no debería suspenderse antes de los 6 meses por falta de efectividad (NE 1; GR A; GA 90%). La duración óptima del tratamiento todavía no está establecida pero la mayoría de los pacientes recaen tras su suspensión. El tratamiento con rituximab no debería repetirse si el primer curso no resultó efectivo. En caso de efectividad, rituximab no debería administrarse de forma sistemática cada 6 meses, sino “a demanda”, lo cual suele ocurrir cada 18-24 meses (NE 5; GR D; GA 90%). La seguridad a largo plazo de las terapias biológicas anti-linfocitarias en pacientes con LES es desconocida.

En los pacientes que presenten reacción infusional o de hipersensibilidad graves debe interrumpirse el tratamiento biológico de forma definitiva. Ante la presencia de una infección, se debe interrumpir el tratamiento y tratarla enérgicamente. Una vez resuelta la infección, podría considerarse la continuación del tratamiento biológico de forma individualizada en cada paciente según el nivel de factores de riesgo infeccioso (edad avanzada, diabetes, tratamiento previo con múltiples inmunosupresores y/o altas dosis de esteroides, antecedentes de infecciones graves), el tipo infección sufrida y el grado de actividad del lupus (NE 5; GR D; GA 90%).

Siempre debe recomendarse a los pacientes en edad fértil con LES con actividad de la enfermedad, especialmente si reciben inmunosupresores o terapia biológica que utilicen un método anticonceptivo efectivo (NE 5; GR D; GA 96%).

### **Objetivos del tratamiento**

El objetivo del tratamiento en el lupus debería ser la remisión de la enfermedad sin una progresión del daño medido mediante SLICC-ACR (NE 5; GR D; GA 94%).

La definición de remisión de la enfermedad puede ser diferente en función del instrumento de medida de la actividad que se maneje (SELENA-SLEDAI, BILAG, SRI). Si empleamos SELENA-SLEDAI el objetivo debería ser un SLEDAI  $\leq 4$ , siempre que estos 4 puntos se deban a alteraciones inmunológicas (NE 5; GR D; GA 94%).

En los pacientes que no pueden alcanzar la remisión, podría ser aceptable una mejoría clínica y una reducción de las necesidades de glucocorticoides. Se puede considerar una mejoría suficiente cuando el paciente alcanza una reducción de al menos 4 puntos en el SLEDAI basal sin aparición de una nueva complicación o empeoramiento de las manifestaciones previamente presentes y recogidas en SFI. Además, debería alcanzarse una reducción suficiente de las necesidades de glucocorticoides hasta una dosis de mantenimiento de 7,5 mg/día de equivalente de prednisona o inferior (NE 5; GR D; GA 88%).

### **Perfil general del paciente subsidiario de terapia biológica anti-linfocitaria B**

Belimumab es la única terapia biológica actualmente aprobada para el tratamiento del LES. Rituximab no tiene indicación oficial para tratar el LES pero su uso se ha extendido mucho en la práctica clínica para LES grave refractario a tratamiento estándar.

En general, una terapia biológica anti-linfocitaria B podría estar indicada en adultos entre 18 y 65 años con LES (según criterios ACR que incluya ANA+) con actividad moderada o grave (SELENA-SLEDAI  $\geq 6$ ) a pesar del tratamiento estándar (glucocorticoides a dosis suficiente, antipalúdicos y al menos un inmunosupresor). En general, debido a que rituximab no tiene una indicación oficial para el tratamiento del lupus, siempre debería considerarse como una segunda opción de biológicos tras belimumab (NE 1; GR A; GA 98%). El panel solo recomienda RTX como primera opción en casos muy concretos especificados en el apartado "situaciones concretas".

El subgrupo de pacientes con mayor actividad del lupus (SELENA-SLEDAI  $\geq 10$ ), anticuerpos anti-DNA positivos e hipocomplementemia podría beneficiarse más del tratamiento biológico. El tratamiento estándar debería haberse aplicado a dosis plenas durante al menos 3 meses de forma continuada sin respuesta, si la situación clínica lo permite.

Una dosis suficiente de glucocorticoides como parte del tratamiento estándar podría incluir bolos intravenosos (500-1.000 mg/día x 3 días) en los casos de neurolupus grave (excluidos los eventos trombóticos focales), afectación cardio-pulmonar grave o hematológica grave (incluyendo inmunoglobulinas, y en el caso de la púrpura trombótica trombocitopénica, plasmaféresis). Una dosis de mantenimiento

inapropiadamente alta de glucocorticoides junto al resto del tratamiento para mantener la actividad bajo control, también podría justificar una terapia biológica.

Los inmunosupresores a considerar entre el tratamiento estándar pueden variar según la principal complicación presente en cada momento. De forma orientativa: azatioprina para la mayoría de las complicaciones; metotrexato (hasta 20-25 mg/semana) para la artritis, la serositis o las complicaciones muco-cutáneas; micofenolato y/o ciclofosfamida para la nefritis; ciclofosfamida para el neurolupus grave o las complicaciones pulmonares graves.

Aquellos pacientes que presentan toxicidad retiniana con antipalúdicos o han agotado las dosis acumuladas recomendables de ciclofosfamida también podrían recibir la terapia biológica si no existe otra alternativa.

### **Situaciones concretas**

Ni belimumab, ni tampoco rituximab, tienen evidencias suficientes como para hacer una recomendación basada en el tipo de brote presente en cada momento. Esto se debe a que los ensayos de belimumab no fueron diseñados para demostrar diferencias de eficacia según el órgano principalmente afectado. Por su parte, rituximab, solo tiene un ensayo específicamente diseñado para nefritis lúpica que no demostró diferencias con placebo en los desenlaces principales. A pesar de todo ello, debido a que el tratamiento del lupus normalmente varía según el nivel de actividad y el tipo de órgano afectado en cada momento, el panel decidió analizar las situaciones tipo más comunes entre los pacientes con LES. Cualquier otra situación requerirá una evaluación aún más individualizada del paciente por parte del clínico responsable en cuanto al posible balance beneficio/riesgo. Todas estas situaciones se refieren a pacientes que cumplen el perfil general de posible candidato a una terapia anti-linfocitaria antes enunciada y hacen referencia a la principal manifestación que ha motivado el cambio de tratamiento.

#### Actividad general del lupus

En los pacientes que presentan fundamentalmente actividad general del lupus (fiebre, pérdida significativa de peso o astenia intensa), el panel no recomienda una terapia anti-linfocitaria ya que por ahora no existen suficientes pruebas sobre su utilidad. Es

aconsejable en estos casos descartar razonablemente otras posibles causas (infección, fármacos, etc.) y considerar otras opciones (NE 5; GR D; GA 94%).

#### Afectación de piel y mucosas del lupus

En los pacientes con lupus mucocutáneo refractario como se ha definido anteriormente, incluyendo la vasculitis cutánea, el panel recomienda belimumab (NE 5; GR D; GA 90%).

Probablemente, el beneficio sea mayor en los pacientes con vasculitis, erupción maculo-papular, lupus discoide activo y alopecia que en otras manifestaciones. Las pruebas sobre el uso de rituximab en este sistema de órgano es débil y basado en estudios de calidad intermedia con pocos pacientes.

#### Neurolupus

Debido a que los pacientes con neurolupus grave (meningoencefalitis, status epiléptico, estado confusional agudo, mielitis transversa o longitudinal, multineuritis, etc.) fueron excluidos de los ensayos clínicos de belimumab, el panel no recomienda su uso en estos pacientes (NE 1; GR A; GA 92%).

Tampoco hay muchas pruebas que apoyen el uso de rituximab en estas complicaciones ya que los estudios son escasos y con pocos casos. En consecuencia, el panel no puede hacer una recomendación para el uso de terapias biológicas anti-linfocitarias en el lupus neuropsiquiátrico y solo deberían usarse después de sopesar el balance beneficio/riesgo antes de indicar el tratamiento. Debido al mayor riesgo de PML en los pacientes con LES y a que se han comunicado algunos casos con rituximab y belimumab, se recomienda reflexionar bien acerca de esta complicación antes de tomar una decisión.

La falta de experiencia con belimumab en neurolupus grave (excluido en todos los ensayos y falta de estudios observacionales) y su lenta acción lo hacen poco recomendable en esta situación.

Las complicaciones focales refractarias no se deberían manejar con terapia biológica a menos que se demuestre que se deben a una vasculitis, algo que se considera excepcional y difícil de demostrar (NE 5; GR D; GA 92%).

#### Complicaciones musculo-esqueléticas del lupus



Los pacientes con manifestaciones musculoesqueléticas significativas (artritis en al menos 2 articulaciones, o miositis) el panel recomienda belimumab. No obstante, los estudios sugieren que rituximab también puede ser efectivo en la artritis lúpica grave pero estos estudios o son de baja calidad o tienen un pequeño número de casos (NE 4; GR C; GA 90%).

#### Nefritis lúpica

La exclusión de los pacientes con nefritis lúpica grave de los ensayos con belimumab y la falta de eficacia de rituximab más tratamiento estándar frente a placebo más tratamiento estándar en la nefritis lúpica no permite recomendar una terapia biológica en los pacientes que todavía no han recibido el tratamiento estándar. Sin embargo, debido a que la mayoría de los estudios observacionales han encontrado un beneficio claro de rituximab en los pacientes con nefritis lúpica en los que ha fracasado el tratamiento estándar, este panel considera que rituximab podría ser una opción en los pacientes nefritis lúpica en los que han fracasado micofenolato y ciclofosfamida más corticoides (NE 2b; GR B; GA 96%).

#### Lupus hematológico grave

En los pacientes con lupus hematológico grave, e.g. trombopenia  $<10.000$  (especialmente si existe sangrado) o anemia hemolítica con hemoglobina  $<7$  g/L, tampoco se puede hacer una recomendación firme por la falta de pruebas. Aunque los ensayos con belimumab no fueron diseñados para tal fin, no parece que se observara eficacia en este tipo de complicaciones. Por otra parte, la mayoría de los estudios observacionales con rituximab han encontrado alguna respuesta en este tipo de pacientes. Por este motivo, el panel sugiere el uso de rituximab en los pacientes con lupus hematológico grave (particularmente trombopenia) resistente al tratamiento estándar (NE 4; GR C; GA 96%). La leucopenia intensa, particularmente la neutropenia, no es por sí misma una indicación de tratamiento biológico y deben investigarse otras posibles causas además del lupus. No obstante, tampoco constituye una contraindicación absoluta si se confirma que se debe al LES pero debemos tener presente que se han descrito neutropenias asociadas al tratamiento con rituximab. La presencia de leucocitosis en los pacientes con LES que reciben tratamiento biológico debería alertarnos acerca de una posible infección.

#### Otras manifestaciones lúpicas

No existen suficientes pruebas de la utilidad de las terapias anti-linfocitarias en los pacientes con manifestaciones cardiopulmonares graves, incluyendo las serositis, así que el panel no hace ninguna recomendación sobre su uso en estos casos. Por el mismo motivo tampoco se hace ninguna recomendación en la afectación gastrointestinal u ocular.

#### Reference

1. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(11):1040-5.
2. Panopalis P, Yazdany J, Gillis JZ, Julian L, Trupin L, Hersh AO, et al. Health care costs and costs associated with changes in work productivity among persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;59(12):1788-95.
3. Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, D'Cruz DP, Askanase A, Roth DA, et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus.* 2013;22(1):63-72.
4. Petri MA, van Vollenhoven RF, Buyon J, Levy RA, Navarra SV, Cervera R, et al. Baseline predictors of systemic lupus erythematosus flares: data from the combined placebo groups in the phase III belimumab trials. *Arthritis Rheum.* 2013;65(8):2143-53.
5. 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.
6. 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 Rheum.* 2012;64(4):1215-26.
7. 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 Rheum.* 2010;62(1):222-33.
8. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
9. Calvo-Alen J, Silva-Fernandez L, Ucar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, Olive A, Martinez-Fernandez C, et al. SER Consensus statement on the use of biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin.* 2013;9(5):281-96.
10. Sabahi R, Anolik JH. B-cell-targeted therapy for systemic lupus erythematosus. *Drugs.* 2006;66(15):1933-48.
11. Haas KM, Watanabe R, Matsushita T, Nakashima H, Ishiura N, Okochi H, et al. Protective and pathogenic roles for B cells during systemic autoimmunity in NZB/W F1 mice. *J Immunol.* 2010;184(9):4789-800.
12. Matsushita T, Yanaba K, Bouaziz JD, Fujimoto M, Tedder TF. Regulatory B cells inhibit EAE initiation in mice while other B cells promote disease progression. *J Clin Invest.* 2008;118(10):3420-30.

13. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Arend LJ, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum.* 2004;50(8):2580-9.
14. Lazarus MN, Turner-Stokes T, Chavele KM, Isenberg DA, Ehrenstein MR. B-cell numbers and phenotype at clinical relapse following rituximab therapy differ in SLE patients according to anti-dsDNA antibody levels. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(7):1208-15.
15. Catapano F, Chaudhry AN, Jones RB, Smith KG, Jayne DW. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant.* 2010.
16. Anolik JH, Barnard J, Cappione A, Pugh-Bernard AE, Felgar RE, Looney RJ, et al. Rituximab improves peripheral B cell abnormalities in human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3580-90.
17. Fernandez-Nebro A, Marenco de la Fuente JL, Carreno L, Galindo Izquierdo M, Tomero E, Rua-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.
18. Sanz I, Lee FE, Medscape. B cells as therapeutic targets in SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(6):326-37.
19. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, Soto MJ. A systematic review of the off-label use of biological therapies in systemic autoimmune diseases. *Medicine (Baltimore).* 2008;87(6):345-64.
20. Ramos-Casals M, Diaz-Lagares C, Soto-Cardenas MJ, Brito-Zeron P, Cuadrado MJ, Sanna G, et al. Rituximab Therapy in Lupus Nephritis: Current Clinical Evidence. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010.
21. Marenco JL, Fernandez-Nebro A, en nombre de L. Use of rituximab in the treatment of lupus patients. The LESIMAB database. *Reumatologia clinica.* 2010;6 Suppl 2:28-33.
22. 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 Rheum.* 2010;62(8):2458-66.
23. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, Ehrenstein MR, Isenberg DA. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(12):1542-5.
24. Lu TY, Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein M, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis Rheum.* 2009;61(4):482-7.
25. Assous N, Gossec L, Dieude P, Meyer O, Dougados M, Kahan A, et al. Rituximab therapy in rheumatoid arthritis in daily practice. *J Rheumatol.* 2008;35(1):31-4.
26. Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(2):205-11.
27. Turner-Stokes T, Lu TY, Ehrenstein MR, Giles I, Rahman A, Isenberg DA. The efficacy of repeated treatment with B-cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: an evaluation. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(8):1401-8.
28. Murray E, Perry M. Off-label use of rituximab in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2010.
29. Furie K ea. Trial design and baseline characteristics of patients in the randomised double-blind, placebo controlled phase III lupus nephritis assessment with rituximab study (LUNAR). *Ann Rheum Dis;* 2009. p. 253.

30. Díaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, Vital EM, Catapano F, Martínez-Berriotxo A, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev.* 2012;11(5):357-64.
31. Sfikakis PP, Boletis JN, Tsokos GC. Rituximab anti-B-cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17(5):550-7.
32. Díaz-Lagares C, García-Hernández F, de Ramón E, Martínez-Berriotxo A, Callejas J, Pallarés L, et al. Treatment of severe and/or refractory systemic lupus erythematosus with rituximab: Analyses of 128 patients. *Ann Rheum Dis.* 2010;69 (Suppl 3).
33. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M, Soto-Vega E, Beltran-Castillo A, Jimenez-Hernandez M, et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. *Lupus.* 2010;19(2):213-9.
34. 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. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(4):470-5.
35. Pinto L, Velasquez C, Prieto C, Mestra L, Forero E, Marquez J. Rituximab induces a rapid and sustained remission in Colombian patients with severe and refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 20. England2011. p. 1219-26.
36. Lindholm C, Borjesson-Asp K, Zendingchi K, Sundqvist AC, Tarkowski A, Bokarewa M. Longterm clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2008;35(5):826-33.
37. 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).* 2011;50(9):1640-4.
38. Garcia-Hernandez FJ, Diaz-Cobos C, Callejas-Rubio JL, Ocana-Medina C, Ortego-Centeno N, Sanchez-Roman J, et al. [Experience with rituximab in the treatment of systemic erythematosus lupus]. *Reumatol Clin.* 2006;2(1):23-30.
39. Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004;140(2):112-20.
40. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2009;60(12):3761-5.
41. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with rheumatic diseases: are patients with systemic lupus erythematosus at particular risk? *Autoimmun Rev.* 2008;8(2):144-6.
42. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):3043-51.
43. Gomez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Canete JD, et al. [Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on risk management of biologic therapy in rheumatic patients]. *Reumatol Clin.* 2011;7(5):284-98.
44. Manzi S, Sanchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra SV, et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1833-8.
45. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzova 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 Rheum.* 2011;63(12):3918-30.

46. Navarra SV, Guzman 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*. 2011;377(9767):721-31.
47. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, McKay JD, Lisse JR, Aranow C, et al. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10):3364-73.
48. Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, Thomas M, Scheinberg MA, Clarke A, et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2328-37.
49. Hahn BH. Belimumab for systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2013;368(16):1528-35.
50. Fredericks C, Kvam K, Bear J, Crabtree G, Josephson S. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a lupus patient treated with belimumab. *Lupus*. 2014.