

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT 143-2023/V1/05072023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de anifrolumab (Saphnelo®) en el tratamiento de lupus eritematoso sistémico con autoanticuerpos positivos, activo de moderado a grave en adultos, en combinación con el tratamiento estándar

Fecha de publicación: 05/07/2023

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune compleja caracterizada por manifestaciones clínicas heterogéneas (desde rash cutáneos hasta miocarditis, nefritis o encefalitis - potencialmente letales) y anormalidad en pruebas inmunológicas. La prevalencia en España se estima en 210 casos por cada 100 000 habitantes y la incidencia es mayor en mujeres (6-10:1) (1).

La patogenia del LES es todavía poco comprendida y múltiples factores (genéticos, epigenéticos, étnicos, inmunológicos, hormonales y ambientales) se asocian a su desarrollo. Debido a la complejidad de las múltiples vías moleculares que contribuyen a la patogenia y la gran heterogeneidad de manifestaciones clínicas del LES – con afectación de múltiples órganos y sistemas -, el desarrollo de tratamientos dirigidos constituye un reto. Entre las vías desreguladas existe evidencia creciente del papel de los interferones (IFN)(2) y estudios genómicos han demostrado que el 70% de los adultos y hasta el 95% de los niños con LES presentan un patrón de sobreexpresión de genes relacionados con el IFN de tipo I. Este patrón de expresión genética se denomina firma del IFN-1 (3).

Hasta la fecha el diagnóstico de LES sigue siendo clínico, respaldado por pruebas de laboratorio. Paralelamente a los avances en la comprensión del LES, se iba trabajando sobre mejorar los criterios diagnósticos y clasificatorios. En 2019 se publica la última actualización elaborada de forma conjunta por las principales sociedades científicas internacionales EULAR/ACR(4).

El objetivo del tratamiento es lograr una reducción clínicamente significativa de la actividad general de la enfermedad y la tasa de exacerbaciones de la enfermedad, y al mismo tiempo reducir el uso de esteroides para evitar daños adicionales a largo plazo. Todo ello dirigido a mejorar la supervivencia a largo plazo y la calidad de vida(5).

Se recomienda el tratamiento inicial con hidroxicloroquina salvo contraindicación. Para el tratamiento de la enfermedad moderada o grave a menudo se añaden inmunosupresores como micofenolato mofetilo, azatioprina, metotrexato, tacrolimus, ciclofosfamida o un corticosteroide oral -tratamientos con toxicidad sustancial-. Si la respuesta es insuficiente, puede considerarse la

adición de belimumab – un inhibidor específico de la estimulación de linfocitos B – (en niños y adultos, indicado en lupus en general y también en nefritis lúpica(6)) o rituximab (éste fuera de indicación). En pacientes con nefritis lúpica, también puede usarse ciclofosfamida o voclosporina (actualmente no comercializado en España) (7,8). Además, actualmente están en investigación clínica inhibidores del JAK y de la activación de células B y ustekinumab.

Se estima que aproximadamente un 10-15% de pacientes con LES continúan teniendo alta actividad de la enfermedad a pesar de la terapia convencional (9). La [Tabla 1 del anexo](#) muestra las alternativas similares al anifrolumab (tratamientos adyuvantes tras ineficacia del tratamiento estándar).

ANIFROLUMAB (SAPHNELO®)(10,11)

Anifrolumab está indicado como tratamiento del LES con autoanticuerpos positivos, activo de moderado a grave en adultos, en combinación con el tratamiento estándar.

Se presenta como concentrado de 300 mg para solución para perfusión. La posología es de 300 mg administrados en perfusión intravenosa cada 4 semanas.

Farmacología

Anifrolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G1 kappa que se une a la subunidad 1 del receptor del interferón de tipo I con gran especificidad y afinidad, inhibiendo su señalización. La inhibición del IFN de tipo I bloquea la diferenciación de las células plasmáticas y normaliza los subgrupos de linfocitos T periféricos, restableciendo el equilibrio entre la inmunidad adaptativa e innata que está alterado en el LES.

Eficacia(12–14)

Los datos de eficacia y seguridad proceden de dos estudios fase III (TULIP-1 y -2) y un estudio de fase II (MUSE), presentándose el estudio TULIP 2 como pivotal, y los estudios TULIP 1 y MUSE como soporte de evidencia. Además se analizaron los datos de los estudios de fase III

en conjunto (*pooled análisis*) y a largo plazo en el estudio *Long Term Extension* (LTE) hasta completar tres años adicionales(15).

Diseño

Los estudios TULIP-1 (estudio 05) y TULIP-2 (estudio 04) fueron ensayos fase III multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de 52 semanas. En TULIP-1 (N=457) los pacientes recibieron anifrolumab 150 mg o 300 mg o placebo (1:2:2) mientras que en TULIP-2 (N=362) recibieron anifrolumab 300 mg o placebo (1:1) cada 4 semanas, ambos hasta la semana 48.

Los pacientes de los estudios TULIP-1 y TULIP-2 se siguen en un estudio de extensión (estudio 09), doble ciego y controlado con placebo de 3 años, adicionales, recientemente publicado (noviembre 2022) (15).

El uso de medicaciones concomitantes también estaba protocolizado. En cuanto al uso de corticoides orales, un intento de reducción progresiva fue incluido: En los estudios TULIP, durante las semanas 8-40, los pacientes que recibían ≥ 10 mg/día de prednisona o equivalente, tuvieron que reducir gradualmente su dosis a $\leq 7,5$ mg/día, a menos que se produjera un empeoramiento de la actividad de la enfermedad. Para los que recibían < 10 mg también se aconsejaba un intento de reducción.

Población

Los criterios de inclusión fueron similares en los dos estudios: todos los pacientes estaban diagnosticados por los criterios ACR(4), tenían 18 años o más y enfermedad moderada o grave, una puntuación ≥ 6 puntos en el SLEDAI-2K (*Índice de actividad de la enfermedad en el LES 2000*), afectación orgánica según evaluación BILAG (*Grupo de Evaluación del Lupus de las Islas Británicas*) (≥ 1 en el elemento A y ≥ 2 en el elemento B) y una puntuación ≥ 1 en la PGA (*Evaluación global por el médico*), a pesar de recibir tratamiento convencional para el LES consistente en un corticosteroide oral, un antipalúdico y/o un inmunosupresor, o cualquier combinación de ellos, en el momento basal. Con la excepción de los corticoides orales, para los que la reducción gradual era un requisito del protocolo, los pacientes siguieron recibiendo su tratamiento existente para el LES en dosis estables. Durante el ensayo no se permitió el uso de otros biológicos ni de ciclofosfamida (y debía realizarse un período de lavado de ≥ 5 semividas antes de la inclusión).

Se excluyó a los pacientes con nefritis lúpica y/o con lupus del sistema nervioso central activos graves.

Características basales

Eran en general similares en ambos ensayos TULIP: la mediana de edad era de 41,3 y 42,1 años (intervalo 18-69), el 4,4% y 1,7% tenían ≥ 65 años, el 92 y 93% eran mujeres, 71 y 60% eran de raza blanca, respectivamente.

En ambos ensayos, el 72% de los pacientes presentaba una actividad elevada de la enfermedad (puntuación SLEDAI-2K ≥ 10). El 47-49% tenían enfermedad grave (BILAG A) en ≥ 1 sistema orgánico y el 46-47% tenían enfermedad

moderada (BILAG B) en ≥ 2 sistemas orgánicos. Los sistemas orgánicos afectados con más frecuencia eran el mucocutáneo (87-85%) y el musculoesquelético (89-88%).

En ambos ensayos, el 90% eran seropositivos para anticuerpos antinucleares (ANA) y el 45-44% para anticuerpos anti-ADN de doble cadena (anti-ADNdc); el 34-40% tenían un C3 bajo y el 21-26 %, un C4 bajo.

El tratamiento en el momento de la aleatorización incluía corticoides (83-81%), antipalúdicos (73-70%) e inmunosupresores (47-48%) (incluidos azatioprina, metotrexato, micofenolato y mizoribina). En los pacientes tratados con corticoides (prednisona o equivalente) al inicio, la dosis diaria media era de 12,3-10,7 mg.

Variables de resultados en los ensayos fase III

En ambos estudios fase III se evaluó la eficacia de anifrolumab 300 mg en comparación con placebo en la semana 52.

En TULIP-1 la variable primaria fue la respuesta medida por el índice de respondedores del LES (SRI-4), que se define como el cumplimiento de cada uno de los siguientes criterios: 1) mejora definida como reducción de ≥ 4 puntos en la puntuación SLEDAI-2K respecto a basal; 2) ausencia de nueva afectación orgánica (definida como ≥ 1 elemento BILAG A o ≥ 2 BILAG B respecto al inicio); 3) ausencia de empeoramiento de la actividad de LES respecto al inicio (definido por un aumento $\geq 0,30$ puntos en una escala visual analógica de 3 puntos de PGA); 4) no uso de medicación restringida (incluyendo no superar ≥ 10 mg/día de corticoides) y, 5) sin suspensión del tratamiento.

En TULIP 2, en cambio, se usó la respuesta del Grupo de Evaluación del Lupus de las Islas Británicas (BICLA), que se define como el cumplimiento de cada uno de los siguientes: 1) mejora de todos los dominios de órganos (definida como la reducción de todos los BILAG A iniciales a B/C/D y de los BILAG B a C/D) y ningún empeoramiento en otros sistemas de órganos (definido por ≥ 1 BILAG A nuevo o ≥ 2 BILAG B nuevos); 2) ausencia de empeoramiento respecto al basal en la puntuación SLEDAI-2K (definido como un aumento de > 0 puntos); y los puntos 3), 4) y 5) anteriores de TULIP-1.

Los dos ensayos pivotaes fueron originalmente diseñados con la misma variable primaria – la respuesta SRI-4 –, que había sido usada en los ensayos de su comparador belimumab y había mostrado datos favorables en el ensayo fase 2 de anifrolumab. Sin embargo, la variable primaria en TULIP-2 fue modificada después de que los resultados de TULIP-1 estuvieran disponibles – mostrando fracaso en SRI-4 pero datos favorables en BICLA –, pero antes de la apertura de datos y rotura de ciego de TULIP-2. Ambas variables son escalas compuestas que usan BILAG-2004, SLEDAI-2K y PGA – aunque de forma distinta –, son válidas según la guía de la EMA(16), y fueron además variables primarias en un estudio y secundarias en el otro (preespecificadas sin ajuste por multiplicidad). Otra modificación del protocolo posterior a los resultados de TULIP-1 fue la flexibilización del uso de AINE en TULIP-2 (previamente se consideraba no respondedor cualquier

paciente que usara un fármaco restringido, como los AINE, incluso si usaron el medicamento para algo no relacionado con el LES).

Como variables secundarias clave se incluyeron en ambos estudios (ajustadas por multiplicidad en TULIP-2) la respuesta BICLA en la semana 52 en pacientes con firma genética de INF elevada, la reducción mantenida de corticoides orales (≤ 7.5 mg/día) en la semana 52, la actividad cutánea medida por la reducción de $\geq 50\%$ de la escala CLASI (*Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index*) en semana 12 (en el subgrupo con ≥ 10 puntos basalmente), la afectación articular en la semana 52 y la tasa anualizada de brotes.

Entre las variables secundarias se incluyeron diferentes PRO (resultados notificados por el paciente) como las pruebas SF-36v2, EQ5D5L, FACIT, así como escalas de dolor.

Resultados(11)

TULIP-1 (n=364)

TULIP-1 no cumplió con su criterio de variable primaria SRI-4 en la semana 52 (36% para anifrolumab 300 mg vs 40% de placebo; IC -14,2-5,8; $p=0,41$). Dado que no se cumplió el objetivo primario, se renunció a los análisis secundarios y se modificó el protocolo para no clasificar cualquier uso de AINE como falta de respuesta. Tras esta modificación, y en un análisis *post hoc* (sin ajuste por multiplicidad), el grupo de anifrolumab 300 mg mostró tasas más altas de reducción de corticoides orales (48,8% vs 32,1%), respuesta CLASI (43,6% vs 24,9%), respuesta BICLA (47,1% vs 30,2%) y una numéricamente menor afectación articular (47% vs 32%) sin significación estadística, comparado con placebo.

El 19% de los pacientes que recibieron anifrolumab y el 21% de los que recibieron placebo abandonaron el tratamiento antes de la semana 52.

TULIP-2 (n=362)

TULIP-2 alcanzó su variable primaria en la semana 52 al mostrar el grupo de anifrolumab 300 mg una respuesta BICLA mayor que placebo (47,8% vs 31,5%, diferencia frente a placebo de 16,3, [6,3 a 26,3]; $p=0.0013$). Además, esta diferencia fue significativa a partir de la semana 8 ($p=0.001$) y se mantuvo hasta la semana 52.

La respuesta se mantuvo de forma estadísticamente significativa en el subgrupo con firma de la expresión del IFN (aproximadamente, el 83% de los incluidos), en los que la respuesta BICLA fue del 48% vs 30,7% en placebo. En aquellos sin firma (46,7% vs 35,5%) no se alcanzó la significación estadística (aunque la muestra de población sin firma fue muy pequeña).

Otras variables secundarias ajustadas por multiplicidad que alcanzaron resultados estadísticamente significativos fueron la reducción del uso de corticoides orales (51,5% vs 30,2%) y la respuesta CLASI (49% vs 25%).

En contraste con TULIP-1, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de la

afectación articular (42,2% vs 37,5%) ni en la tasa anualizada de brotes, (0,43 vs 0,64). Tampoco se alcanzó significación estadística en los resultados notificados por el paciente.

El 15% de los pacientes que recibieron anifrolumab y el 29% de los que recibieron placebo abandonaron el tratamiento antes de la semana 52.

Análisis integrado

En el *pooled* análisis de los estudios de fase III se observó consistentemente una respuesta global positiva en la escala BICLA en la semana 52 respecto a placebo (47,5% vs 30,8%; $p<0,001$), junto con beneficios globales en SRI-4 (52,2% vs 40,2%) y en las variables secundarias principales de respuesta CLASI(11), reducción sostenida de corticoides orales (tolerada en 40% vs 17,3%) y tasas de brotes (RR 0,75, IC95% 0,60–0,95)(11,17).

Estudio de extensión a largo plazo(15)

Recientemente se ha demostrado que anifrolumab tiene un perfil de beneficio/riesgo favorable en comparación con placebo que se mantuvo durante los 3 años del estudio de extensión a largo plazo de los ensayos TULIP. Es destacable que la reducción del uso de corticoides orales se mantiene a largo plazo, requiriendo dosis diarias de $> 7,5$ mg sólo el 9,9% de los pacientes que recibieron anifrolumab en comparación con el 29,3% de los pacientes en placebo al final del seguimiento a los 4 años. Además, un 36,4% de los pacientes en tratamiento con anifrolumab consiguieron la retirada completa de corticoterapia a los 4 años y el 74,4% recibían una dosis de 5 mg o menos, lo que pudo haber contribuido a una menor ocurrencia de EA graves en dicho grupo y es de especial relevancia dada la relación entre la dosis acumulada de glucocorticoides y la presencia de daño acumulado(18).

Limitaciones, validez y utilidad práctica

La principal limitación es el resultado negativo en la variable primaria (SRI-4) del ensayo TULIP-1 que motivó la modificación de protocolo y variables de análisis de TULIP-2 (cambiando a BICLA como variable primaria), causando diferencias en la forma en la que se analizaba la respuesta entre ambos estudios.

En ambos ensayos se evaluó la otra variable con resultados positivos (aunque con la limitación de ser variables no ajustadas por multiplicidad):

- En TULIP-1, la respuesta BICLA también fue positiva (47,1% vs 30,2% en placebo).
- Por su parte, en TULIP-2 sí se encontró respuesta SRI-4 (55,5% vs 37,3% en placebo).

Una segunda limitación es que no pudo determinarse una subpoblación de pacientes en las que anifrolumab pueda ser más efectivo por su mecanismo de acción, ya que no se encontraron diferencias en los subgrupos con firma de expresión del IFN alta y baja. Sí se encontraron diferencias en la respuesta, sin embargo, en función del nivel de actividad basado en marcadores serológicos, siendo el

efecto del tratamiento en BICLA respecto a placebo mayor en aquellos con complemento bajo o anti-ADNdc positivos de forma basal [diferencia de 23,1% (IC95% 14,1 a 32,1)] respecto a aquellos que no los tenían [8,5% (-2,7 a 19,7)]. Una tercera limitación es la diferencia en las tasas de abandono en TULIP-2, que complica la interpretación de los resultados, llegando a minimizarse la diferencia de efecto del tratamiento hasta el 10-11% en algunos escenarios empleados por los evaluadores del CHMP. Otras limitaciones fueron los criterios diagnósticos utilizados, vigentes en el momento del diseño de los estudios, y que difieren de los más actualizados, aunque como se afirma en el EPAR se confirmó que más del 98 % de los pacientes que participaron en los estudios también cumplieron con los criterios de clasificación EULAR/ACR de 2019 para LES, con una concordancia muy alta demostrada entre los dos sistemas de clasificación, junto con la exclusión de pacientes con afectación renal o neurológica activa grave, así como los pacientes pediátricos; y el hecho de que casi un 30% de pacientes no recibían hidroxicloroquina (lo que podría haber sobrevalorado el efecto de anifrolumab).

Evaluaciones por otros organismos

NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*)(2)

No puede hacer una recomendación de uso en el sistema nacional de salud debido a que el titular de la autorización aún no ha solicitado la evaluación.

IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Alemania*)(19)

Consideran que no se ha probado un beneficio añadido sobre la terapia estándar. Destacan que durante los ensayos no se permitió una terapia estándar optimizada (el uso de belimumab y dosis altas de corticoides estaba prohibido) por lo que el comparador no era adecuado.

TLV (Tandvärds- och läkemedelsförmånsverket) (20)

Se recomienda un reembolso en la indicación de FT reconociendo que anifrolumab redujo significativamente la actividad de la enfermedad (respuesta BICLA y SRI4) y el uso de corticosteroides orales en TULIP-2, con datos de apoyo de los estudios TULIP-1 y MUSE. Basándose en comparaciones indirectas con belimumab, concluyó que los medicamentos tienen una eficacia comparable.

HAS (*Haute Autorité de Santé*)(21)

Es un tratamiento de segunda línea tras el tratamiento estándar (principalmente, antipalúdicos y corticoides), con beneficio terapéutico importante en las manifestaciones cutáneas, moderado para las formas no cutáneas y sin beneficio probado en la nefritis lúpica o afectación del sistema nervioso central graves. No se dispone de datos para posicionarlo respecto a belimumab, aunque podría tener especial interés tras fracaso de belimumab. Se emite opinión favorable de reembolso en la indicación autorizada con la exclusión de las manifestaciones renales o neuropsiquiátricas graves.

Seguridad(10)

Los datos de seguridad proceden de 837 pacientes expuestos a anifrolumab (a dosis >150 mg) en el programa de desarrollo (con una exposición de 1888,2 pacientes-año), con 459 de ellos expuestos a la dosis de 300 mg durante ≥ 1 año. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron infección de las vías respiratorias superiores (34%), bronquitis (11%), reacción relacionada con la perfusión (9,4%) y herpes zóster (6,1%).

En el *pool de seguridad primario* (sólo ensayos fase III) la discontinuación por eventos adversos (EA) fue similar (4,7 vs 4,9%) y la tasa de EA graves fue menor (11,1 vs 16,4%) respecto a placebo, aunque debe tenerse en cuenta que se incluyó la actividad del LES como EA (11).

Se describen a continuación algunos EA de interés.

Infecciones

Las tasas de notificación con anifrolumab en comparación con placebo fueron: infección de las vías respiratorias superiores (34,4% vs 23,2%), bronquitis (10,7% vs 5,2%) e infección respiratoria (3,3% vs 1,5%). La mayoría fueron leves-moderadas y no requirieron la suspensión del tratamiento, aunque se han notificado muertes (4 con anifrolumab vs 1 en placebo). Anifrolumab no debe iniciarse si existe cualquier infección activa. Debe considerarse el tratamiento anti-tuberculosis (TB) antes de iniciarlo en pacientes con TB latente y usarse con precaución en caso de infección crónica, recurrente o factores de riesgo de infección.

Herpes zóster

La incidencia fue del 6,1% en el grupo de anifrolumab y del 1,3% en placebo; principalmente leve-moderados sin requerir suspensión del tratamiento, pero hubo un caso de afectación en sistema nervioso central en el brazo de anifrolumab.

Hipersensibilidad

La incidencia fue del 2,8% en el grupo de anifrolumab y del 0,6% en el grupo placebo. Todas las reacciones de hipersensibilidad se notificaron en las primeras 6 perfusiones. Se notificaron reacciones graves (incluido angioedema) y anafilaxia en el 0,6% y 0,1% de los pacientes, respectivamente. También hubo reacciones relacionadas con la perfusión en un 9,4% en el grupo de anifrolumab (comparado con un 7,1% en placebo), leves-moderadas y más frecuentes en las primeras perfusiones.

Neoplasias

Se desconoce el efecto en la posible aparición de neoplasias malignas. En los ensayos clínicos sólo se permitió la participación de pacientes con cánceres de piel no-melanoma y cáncer de cuello uterino tratado adecuadamente. Se notificó neoplasia maligna (incluidos cánceres de piel distintos del melanoma) en el 1,2% de los pacientes tratados con anifrolumab, en comparación con el 0,6% de los tratados con el placebo (TIAE: 1,2 y 0,7 por 100 años-paciente, respectivamente). Excluyendo los cánceres de piel no-melanoma, se observaron neoplasias

malignas en el 0,7% y el 0,6%, respectivamente. El incremento de riesgo de neoplasias se considera un riesgo potencial importante con un mecanismo de acción plausible.

Otros aspectos de seguridad

Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos anti-fármaco en un 1,7% aunque la relevancia clínica no está bien establecida.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta inmunitaria a las vacunas. Antes de iniciar tratamiento, se debe considerar completar todas las vacunaciones según las directrices actuales. Se deben evitar vacunas de microorganismos vivos o atenuados durante el tratamiento. .

Valoración del beneficio clínico

En la [Tabla 2 del anexo](#) puede consultarse la magnitud del beneficio observado según las variables primarias y secundarias en términos de reducción absoluta del riesgo y número necesario a tratar para anifrolumab.

DISCUSIÓN

Actualmente, como tratamiento adyuvante en el caso de persistencia de actividad de la enfermedad o necesidad de uso de corticoides orales a pesar de hidroxiquina y agentes inmunomoduladores (metotrexato, azatioprina y micofenolato), sólo están disponibles belimumab (en el caso de actividad persistente) y rituximab (en el caso de enfermedad refractaria con potencial daño orgánico y fuera de indicación)(22).

Belimumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une a la proteína Estimuladora de Linfocitos B humanos (BLyS), inhibiendo la supervivencia de las células B, autorizado para el tratamiento adyuvante en niños de ≥ 5 años y adultos con LES con alto grado de actividad de la enfermedad y autoanticuerpos positivos, a pesar de tratamiento estándar; así como en combinación con terapias inmunosupresoras para la nefritis lúpica activa. La indicación compartida con anifrolumab se basa en tres estudios fase III aleatorizados para la formulación intravenosa (BLISS-52 $n=865$, BLISS-76 $n=816$, BEL113750) y uno para la formulación subcutánea (BLISS-SC), doble ciego, controlados con placebo también de 52 semanas y de características similares a los de los ensayos de anifrolumab, pero con variable primaria el SRI-4 (sin considerar o restringir el uso de medicación concomitante. En los ensayos con belimumab iv en población caucásica, una mayor proporción en el brazo 10 mg/kg respecto a placebo alcanzó la respuesta SRI-4 (58% vs 44%; $p=0,0024$ en BLISS-52 y 43.2 vs 33,5%; $p=0,017$ en BLISS-76); también hubo mejoras en el tiempo hasta el primer brote ($p=0,0036$) y un efecto ahorrador de corticoides ($p=0,0032$) en BLISS-52 (no así en BLISS-76). En el ensayo con belimumab sc ($n=836$), los pacientes

tratados con belimumab alcanzaron en mayor proporción la SRI-4 (61,4% vs 48,4%; efecto del tratamiento 12,98%; $p=0,0006$). Además, demostró reducir el riesgo de un primer brote en general y de un brote grave, un 22% (HR 0,78; $p=0,0061$) y un 49% (HR 0,51; $p=0,0004$), respectivamente; así como retrasar el tiempo hasta brote. También demostró ahorro de corticoides orales (de al menos un 25% hasta $\leq 7,5$ mg/día) (18,2% vs 11,9%; $p=0,0130$) y mejorar la fatiga por la escala FACIT (4,4 vs 2,7; $p=0,0130$). Al igual que anifrolumab, el mayor beneficio se observaba en los pacientes con mayor actividad de la enfermedad al inicio y serológicamente positivos al inicio(6,23).

Rituximab usado fuera de indicación, por su parte, es un anticuerpo frente a CD20 de las células B, que permanece como opción de tratamiento en este contexto a pesar de no tener la aprobación regulatoria y de resultados negativos de varios ensayos clínicos aleatorizados (24–26).

Otra opción a considerar es la combinación de belimumab y rituximab (para favorecer una sinergia), aunque los resultados preliminares del ensayo fase III BLISS-BELIEVE son negativos (23,27–29).

En este contexto, se autoriza anifrolumab, el primer anticuerpo contra el receptor de IFN de tipo 1. El ensayo fase III TULIP-1 no demostró eficacia frente a placebo en su objetivo primario (SRI-4), que es una escala compuesta validada para la medición de la actividad del LES. Un análisis *post hoc* mostró un efecto positivo en la reducción de la necesidad de CO. Tras los resultados del TULIP-1, una vez iniciado el ensayo TULIP-2, se modificaron las variables primarias y secundarias para sustituir SRI-4 por otra escala compuesta (BICLA). En este ensayo una mayor proporción de pacientes obtuvo la respuesta BICLA en la semana 52 (1 año) en el grupo de anifrolumab respecto al placebo (47,8% vs 31,5%, diferencia de efecto de 16,3%). La respuesta BICLA fue consistente en ambos estudios (TULIP-1 47,1 vs 30,2%, diferencia de efecto de 17%). Además, demostró mejorías en el índice CLASI y en la reducción del uso de corticoides (incluso a largo plazo(15), lo que podría permitir reducir el daño acumulado(18)). Sin embargo, no demostró beneficio de forma estadísticamente significativa en otros objetivos secundarios como la tasa anualizada de brotes o el número de articulaciones afectadas.

Anifrolumab fue bien tolerado, siendo las infecciones del tracto respiratorio superior (34%), reacciones infusionales (9,4%) y herpes zóster (6,1%) los efectos adversos más frecuentes. Aunque las tasas de eventos adversos (88,3%) parecen altas, son comparables a las de placebo en los mismos ensayos (80,8%) y numéricamente parecidas a las reportadas en los ensayos de belimumab (93%), si bien debe tenerse en cuenta que se incluyó la actividad del LES como EA. Los eventos adversos graves en los ensayos fase III fueron reportados en el 11,1% (vs el 16,4% en placebo) en comparación con el 7% en los ensayos de belimumab. De acuerdo al plan de gestión de riesgos, se considera que las infecciones y los tumores son importantes riesgos potenciales.

No existen comparaciones directas entre anifrolumab y ninguna de las alternativas disponibles, por lo que no es posible establecer la eficacia relativa. Sin embargo, es valorable que frente a rituximab (uso *off-label*) presenta un mayor nivel de evidencia disponible. Las comparaciones indirectas respecto a belimumab presentan muchas limitaciones debido principalmente a que los ensayos evaluaron variables diferentes y con exigencias distintas respecto a la medicación concomitante permitida.

Por un lado, anifrolumab aporta un nuevo mecanismo de acción, lo cual es relevante en el contexto de la gran heterogeneidad de vías patogénicas y múltiples dianas recientemente identificadas en LES que probablemente cambie la forma en la que se clasifica y trata (entendiendo la enfermedad más bien como un conjunto de enfermedades con bases biológicas distintas) (30). Además, en los ensayos clínicos de belimumab, hasta un 40% de los pacientes no mostraron respuesta, lo que sugiere que la actividad de la enfermedad dependía de otras vías en su caso(23). No obstante, en los ensayos de anifrolumab no se incluyeron pacientes con fracaso de belimumab y, por el momento, no se ha establecido una subpoblación que pueda beneficiarse en mayor medida del tratamiento con anifrolumab en base a la firma de expresión del IFN (las respuestas eran muy similares entre los grupos con firma alta y baja), si bien un 80% de los pacientes con LES presentan una firma de IFN alta. Al igual que con belimumab, los pacientes con mayor beneficio clínico fueron aquellos con mayor nivel de actividad de la enfermedad.

Por otro lado, respecto a belimumab presenta la desventaja de no haber demostrado eficacia en niños ni en nefritis lúpica activa. También se dispone de menos datos sobre el mantenimiento de la eficacia y la seguridad a largo plazo, aunque los estudios de extensión a 3 años de MUSE – estudio fase II- y de los Fase III parecen mostrar resultados positivos (15,31).

Finalmente, la presentación subcutánea de belimumab permite ahorro de costes de administración hospitalaria y aporta una mayor conveniencia.

CONCLUSIÓN

Anifrolumab es el primer antagonista del receptor de IFN tipo 1 para el tratamiento intravenoso del LES activo moderado a grave en adultos con anticuerpos positivos que ya están recibiendo el tratamiento convencional.

Los datos de eficacia y seguridad de anifrolumab proceden de dos estudios fase III (TULIP-1 y -2) y un estudio de fase II (MUSE), presentándose el estudio TULIP 2 como pivotal, y los estudios TULIP 1 y MUSE como soporte de evidencia.

En TULIP-1 (n=364), la variable primaria fue la respuesta medida por el índice de respondedores del LES (SRI-4). El objetivo primario en la semana 52 no se alcanzó (p=0,41).

TULIP-2 (n=362) alcanzó su variable primaria en la semana 52 al mostrar el grupo de anifrolumab 300 mg una

respuesta BICLA mayor que placebo (47,8% vs 31,5%; p=0.0013). Además, esta diferencia fue significativa a partir de la semana 8 (p=0.001) y se mantuvo hasta la semana 52.

Con la limitación que supone el cambio de variable principal realizado a posteriori en el estudio TULIP-2, anifrolumab ha demostrado reducir la actividad global de la enfermedad (criterio de valoración BICLA) - particularmente las manifestaciones cutáneas y musculoesqueléticas - de forma modesta, y el uso de corticoides. No se ha evaluado el beneficio en pacientes con afectación renal o neurológica activa grave.

Presenta un perfil de seguridad aceptable. Como EA más frecuentes se presentaron las infecciones del tracto respiratorio superior, reacciones infusionales y el herpes zoster. Puede aumentar el riesgo de infecciones graves y se desconoce su seguridad a muy largo plazo.

No se ha comparado directamente con las alternativas, por lo que no puede establecerse la eficacia relativa. Las limitaciones de sus datos de eficacia y los riesgos potenciales dificultan encontrarle su posicionamiento en el tratamiento del LES.

Considerando todo lo anterior, con la información disponible actualmente, anifrolumab constituiría una alternativa terapéutica a belimumab en el tratamiento de complicaciones no renales ni neuropsiquiátricas en LES. Teniendo en cuenta la experiencia de uso de belimumab, este se considera una opción preferente. Anifrolumab se considera una opción cuando las terapias disponibles hayan fracasado o no sean suficientes para el control de la enfermedad o haya contraindicación.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento Saphnelo® (anifrolumab) indicado como tratamiento de lupus eritematoso sistémico (LES) con autoanticuerpos positivos, activo de moderado a grave en pacientes adultos, en combinación con el tratamiento estándar.

La elección entre Saphnelo® (anifrolumab) y belimumab deberá tener en cuenta los aspectos indicados en la conclusión de este IPT, así como criterios de eficiencia.

ABREVIATURAS

ACR: American College of Rheumatology

AINE: Anti-Inflamatorios No Esteroides

BICLA: respuesta del Grupo de Evaluación del Lupus

de las Islas Británicas (*BILAG-based Composite Lupus Assessment*)

BILAG: Grupo de Evaluación del Lupus de las Islas Británicas

CHMP: *Committee for Medicinal Products for Human Use*

EA: Eventos Adversos
 EULAR: *European League Against Rheumatism*
 IFN: Interferón
 LES: Lupus Eritematoso Sistémico
 LLDAS: *Lupus Low Disease Activity State*
 PGA: Evaluación global por el médico
 SLEDAI-2K: Índice de actividad de la enfermedad en el LES 2000
 SRI-4: Índice de respondedores del LES
 TB: Tuberculosis

REFERENCIAS

- 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)* [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 20 de marzo de 2022];59(9):2556-62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31998955/>
- NICE. Anifrolumab for treating active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (terminated appraisal). 2022 [citado 23 de septiembre de 2022]; Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ta793
- Narváez J. Systemic lupus erythematosus 2020. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 11 de diciembre de 2020 [citado 23 de septiembre de 2022];155(11):494-501. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32586673/>
- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1 de septiembre de 2019 [citado 23 de septiembre de 2022];78(9):1151-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31383717/>
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Ministerio de Sanidad SS e I. Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [Internet]. 2015 [citado 23 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_549_Lupus_SESC_S_compl.pdf
- CHMP. Ficha Técnica de belimumab. [citado 20 de marzo de 2022]; Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170320137420/anx_137420_es.pdf
- Lupkynis | European Medicines Agency [Internet]. [citado 23 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lupkynis>
- Ministerio de Sanidad, AEMPS. CIMA: Buscador avanzado de medicamentos [Internet]. [citado 5 de enero de 2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>
- NICE. Anifrolumab for treating active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (Health Technology Appraisal - Draft scope). 2020 [citado 21 de marzo de 2022]; Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10676/documents/draft-scope-post-referral>
- CHMP. Ficha Técnica de anifrolumab. [citado 20 de marzo de 2022]; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saphnelo-epar-product-information_es.pdf
- CHMP. European Public Assessment Report (EPAR). Saphnelo (anifrolumab) [Internet]. [citado 20 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/saphnelo>
- Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K, Brohawn P, et al. Anifrolumab, an Anti-Interferon- α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 1 de febrero de 2017 [citado 20 de marzo de 2022];69(2):376-86. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.39962>
- 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. *Lancet Rheumatol* [Internet]. 1 de diciembre de 2019 [citado 20 de marzo de 2022];1(4):e208-19. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S2665991319300761/fulltext>
- Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* [Internet]. 16 de enero de 2020 [citado 13 de marzo de 2022];382(3):211-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31851795/>
- 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 Rheumatol (Hoboken, NJ)* [Internet]. 11 de noviembre de 2022 [citado 28 de noviembre de 2022]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36369793/>
- CHMP. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. 2015 [citado 20 de marzo de 2022]; Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientifi>

- c-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-systemic-lupus-erythematosus-lupus_en.pdf
17. 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. <https://doi.org/10.1177/09612033211014267> [Internet]. 12 de mayo de 2021 [citado 14 de diciembre de 2022];30(8):1254-63. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/09612033211014267>
 18. Bruce IN, O'Keeffe AG, Farewell V, Hanly JG, Manzi S, Su L, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1 de septiembre de 2015 [citado 30 de noviembre de 2022];74(9):1706-13. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/74/9/1706>
 19. [A22-35] Anifrolumab (systemic lupus erythematosus) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V [Internet]. [citado 23 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/projects/a22-35.html>
 20. TLV. Evaluación económica sanitaria de Saphnelo en el lupus eritematoso sistémico (LES) [Internet]. [citado 28 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/arkiv/2022-10-06-halsoekonomisk-bedomning-av-saphnelo-vid-systemisk-lupus-erythematosus-sle.html>
 21. Haute Autorité de Santé. Avis sur SAPHNELO (anifrolumab) - Lupus érythémateux systémique [Internet]. 2022 [citado 19 de enero de 2023]. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3395767/fr/saphnelo-anifrolumab-lupus-erythemateux-systemique
 22. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1 de junio de 2019 [citado 21 de marzo de 2022];78(6):736-45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30926722/>
 23. Wise LM, Stohl W. Belimumab and Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: A Tale of Two B Cell-Targeting Agents. *Front Med* [Internet]. 30 de junio de 2020 [citado 21 de marzo de 2022];7:303. Disponible en: [/pmc/articles/PMC7338653/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30926722/)
 24. Duxbury B, Combesure C, Chizzolini C. Rituximab in systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and meta-analysis. *Lupus* [Internet]. diciembre de 2013 [citado 21 de marzo de 2022];22(14):1489-503. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24135078/>
 25. 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* [Internet]. 2012 [citado 21 de marzo de 2022];64(4):1215-26. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22231479/>
 26. Merrill JT, Newwelt 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* [Internet]. enero de 2010 [citado 21 de marzo de 2022];62(1):222-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20039413/>
 27. 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. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 1 de agosto de 2021 [citado 21 de marzo de 2022];36(8):1474-83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32591783/>
 28. Kraaij T, Kamerling SWA, de Rooij ENM, van Daele PLA, Bredewold OW, Bakker JA, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* [Internet]. 1 de julio de 2018 [citado 21 de marzo de 2022];91:45-54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29636274/>
 29. Aranow C, Allaart C, Amoura Z, Bruce IN, Cagnoli P, Onno Teng Y. Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab (BEL) and Rituximab (RTX) Sequential Therapy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: The Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled BLISS-BELIEVE Study - ACR Meeting Abstracts [Internet]. ACR Convergence 2021. 2021 [citado 21 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-subcutaneous-belimumab-bel-and-rituximab-rtx-sequential-therapy-in-patients-with-systemic-lupus-erythematosus-the-phase-3-randomized-placebo-controlled-bliss-believe-stud/>
 30. Sinicato NA, Postal M, Appenzeller S, Niewold TB. Defining biological subsets in systemic lupus erythematosus: progress toward personalized therapy. *Pharmaceut Med* [Internet]. 1 de abril de 2017 [citado 21 de marzo de 2022];31(2):81. Disponible en: [/pmc/articles/PMC5562038/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29636274/)
 31. 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 Rheumatol* [Internet]. 1 de mayo de 2021 [citado 21 de marzo de 2022];73(5):816-25. Disponible en: [/pmc/articles/PMC8252065/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29636274/)

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Almudena Ramírez-García. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro (Majadahonda)

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Enfermedades Inmunomediadas. Subnodo Patología Reumática o Dermatológica

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Medicina Interna, la Sociedad Española de Reumatología, la Alianza General de Pacientes, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, la Federación Española de Lupus y la Liga Reumatológica Española han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares		
Nombre	Anifrolumab	Belimumab
Presentación	Saphnelo® 300 mg concentrado para solución para perfusión	Benlysta® 200 mg solución inyectable en pluma precargada o 120/400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
Posología	300 mg, administrados en perfusión intravenosa durante un periodo de 30 minutos, cada 4 semanas.	Subcutáneo: 200 mg una vez por semana Intravenoso: 10 mg/kg los días 0, 14 y 28 y luego cada 4 semanas
Indicación aprobada en FT o no	Tratamiento de LES con autoanticuerpos positivos, activo de moderado a grave en pacientes adultos, en combinación con el tratamiento estándar.	Tratamiento adyuvante en pacientes de 5 años y mayores con LES activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (p.ej. anti-ADNdc positivo y bajo nivel de complemento) a pesar del tratamiento estándar. En combinación con terapias inmunosupresoras de base para el tratamiento de adultos con nefritis lúpica activa.
Efectos adversos	Nasofaringitis, infecciones de las vías respiratorias superiores, bronquitis, reacciones relacionadas con la infusión, y herpes zóster.	Muy frecuentes: infecciones bacterianas, diarrea, náuseas. Frecuentes: gastroenteritis, faringitis, leucopenia, reacciones de hipersensibilidad y relacionadas con la perfusión, depresión, insomnio, migraña, dolor en extremidades, pirexia.
Utilización de recursos*	Administración hospitalaria de forma obligatoria	Hospitalario / ambulatorio Primera inyección subcutánea por profesional sanitario y luego el propio paciente
Conveniencia**	Presentación iv (sc en investigación)	Presentación sc e iv
Otras características diferenciales	Se desconoce el momento apropiado de evaluación de la respuesta al tratamiento	Valorar suspender si no mejoría tras 6 meses

Tabla 2. Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT

TULIP-2 (Estudio 04)						
<i>Variable</i>		<i>Anifrolumab 300 mg n/N (% de respuesta)</i>	<i>Placebo n/N (% de respuesta)</i>	<i>RAR (IC 95%)</i>	<i>P (nominal/ajustado)</i>	<i>NNT (IC 95%)</i>
Primaria	BICLA, semana 52	86/180 (47,8)	57/182 (31,5)	16,3 (6,3 a 26,3)	0,0013 / NA	6 (4-15)
Secundarias clave	BICLA en subgrupo con firma de IFN, semana 52	72/150 (48,0)	46/151 (30,7)	17,3 (6,5 a 28,2)	0,0018 / 0,0022	6 (4-15)
	Reducción mantenida de CO, semana 52	45/87 (51,5)	25/83 (30,2)	21,2 (6,8 a 35,7)	0,0040 / 0,0135	5 (3-13)
	CLASI, semana 12	24/49 (49,0)	10/40 (25,0)	24,0 (4,3 a 43,6)	0,0168 / 0,0392	5 (3-20)
	Afectación articular, semana 52	30/71 (42,2)	34/90 (37,5)	4,7 (-10,6 a 20,0)	0,5469 / 0,5469	No significativo
	Tasa anualizada de brotes (RR)	0,43	0,64	0,67 (0,48 a 0,94)	0,0202 / 0,0809	No significativo

TULIP-1 (Estudio 05)						
<i>Variable</i>		<i>Anifrolumab 300 mg n/N (% de respuesta)</i>	<i>Placebo n/N (% de respuesta)</i>	<i>RAR (IC 95%)</i>	<i>P (nominal/ajustado)</i>	<i>NNT (IC 95%)</i>
Primaria	SRI-4, semana 52 (original)	65/180 (36,2)	74/184 (40,4)	-4,2 (-14,2 a 5,8)	0,412 / NA	Negativo, no significativo
	SRI-4, semana 52 (<i>post hoc</i>)*	84/180 (46,9)	79/184 (43,0)	3,9 (-6,3 a 14,1)	0,455 / NA	Nominal, no significativo
Secundarias clave	SRI-4 en subgrupo con firma de IFN, semana 52 (<i>post hoc</i>)*	71 / 148 (48,2)	63/151 (41,8)	6,4 (-4,8 a 17,7)	0,261 / NA	Nominal, no significativo

	Reducción mantenida de CO, semana 52 (<i>post hoc</i>) *	50/103 (48,8)	33/102 (32,1)	16,7 (3,5 a 29,8)	0,013 / NA	Nominal
	CLASI, semana 12 (<i>post hoc</i>)*	25/58 (43,6)	14/54 (24,9)	18,7 (1,4 a 36,0)	0,034 / NA	Nominal
	SRI-4, semana 24 (<i>post hoc</i>)*	83/180 (46,4)	79/184 (43,1)	3,3 (-6,7 a 13,4)	0,515 / NA	Nominal, no significativo
	Tasa anualizada de brotes (RR)	0,60	0,72	0,83 (0,60 a 1,14)	0,258 / NA	No significativo

* Los resultados *post hoc* incorporan la modificación de medicaciones restringidas en el estudio 05.