

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
IPT-191/V1/24102023

## Informe de Posicionamiento Terapéutico de vocloprina (Lupkynis®) en nefritis lúpica

Fecha de publicación: 24 de octubre de 2023

### Introducción<sup>1</sup>

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica. La nefritis lúpica (NL) es la manifestación grave y potencialmente mortal más frecuente del LES y afecta hasta al 50% de los pacientes adultos con LES<sup>2,3,4</sup>.

La NL comprende un amplio espectro de lesiones vasculares, glomerulares y tubulointersticiales. La clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS)<sup>5</sup> establece 6 clases (I-VI) o estadios en la NL, que se tienen en cuenta a la hora de tratar y establecer un pronóstico de la enfermedad. Las clases III y IV son las de pronóstico más grave, y la NL clase IV es, en general, la más prevalente y la que se asocia con el mayor riesgo de progresión a enfermedad renal terminal ERT<sup>6</sup>. La NL clase V, que puede aparecer en solitario o asociada a las clases III y IV, se caracteriza por la aparición de depósitos de inmunocomplejos, la pérdida frecuente de podocitos, y la aparición de proteinuria de rango nefrótico<sup>7</sup>.

Las manifestaciones de la NL van desde proteinuria mínima y hematuria microscópica asintomáticas hasta la proteinuria de rango nefrótico, con hipertensión grave, edema periférico e insuficiencia renal. La evolución típica de la NL se caracteriza por episodios de brotes activos intercalados entre periodos de quiescencia de la enfermedad<sup>8</sup>. Cada reagudización de la NL y la actividad de la enfermedad renal dan lugar a una pérdida acumulativa de nefronas y a un deterioro progresivo de la función renal, que convierte a la NL en un factor de riesgo importante de progresión a ERT y de mortalidad<sup>1,9</sup>. Entre el 10% y el 30% de los pacientes con NL progresan a ERT a los 10 años del diagnóstico<sup>10,11</sup>.

Los pacientes con NL tienen un riesgo seis veces mayor de mortalidad respecto de la población general, y aquellos con ERT, tienen un riesgo hasta veintiséis veces mayor de mortalidad respecto de la población general<sup>9,12,13,14,15</sup>. La supervivencia a los 10 años mejora desde el 46% al 95% si se consigue la remisión completa de la NL<sup>16</sup>, y las reducciones de la proteinuria por debajo de 0,5-0,7g/24h se asocian con mejoras en la supervivencia renal<sup>17</sup>.

La prevalencia de la NL en Europa se ha estimado entre 0,4 y 1,4 casos por cada 10.000 habitantes, basándose en estudios de pacientes con NL en el Reino Unido, Noruega y Dinamarca<sup>18,19,20</sup>. La prevalencia del LES y la probabilidad de desarrollar NL varían considerablemente entre las distintas regiones del mundo y entre las diferentes razas y etnias<sup>8</sup>. Los pacientes de raza negra y de etnia hispana con LES desarrollan NL antes y tienen peor pronóstico que los pacientes de raza blanca con LES, incluyendo muerte y ERT<sup>11,21,22</sup>. Asimismo, la prevalencia de la NL es hasta 15 veces mayor en las mujeres<sup>11,18</sup>.

Los objetivos principales en el tratamiento de la nefritis lúpica son la supervivencia del paciente, la preservación a largo plazo de la función renal, la prevención de los brotes de la enfermedad, minimizar la toxicidad del tratamiento, y la mejora de la calidad de vida relacionada con la enfermedad<sup>23</sup>.

El abordaje terapéutico de la NL se basa en la utilización de inmunosupresores. El tratamiento estándar habitual incluye terapia nefroprotectora con bloqueantes del sistema renina-angiotensina y/o antialdosterónicos. La hidroxicloroquina (HCQ) se utiliza en todos los pacientes siempre que no existan contraindicaciones, junto con glucocorticoides (GC) y otros inmunosupresores como micofenolato de mofetilo (MMF), ciclofosfamida (CYC) o azatioprina (AZA), así como en ciertos casos, fármacos biológicos como rituximab (RTX). Los inhibidores de calcineurina (ICN) actualmente comercializados en España (tacrólimus (TAC) y ciclosporina (CsA), solos o combinados con otros inmunosupresores se consideran, tratamientos alternativos en caso de que los otros fármacos, como MMF y CYC, no funcionen o no se toleren<sup>23,24</sup>. Algunos de ellos (p.ej., CsA, TAC, RTX, MMF) no disponen de indicación autorizada en NL o LES<sup>25,26,27,28,29,30,31</sup>. Por su parte, belimumab fue aprobado en la UE en 2021 para su uso en combinación con terapias inmunosupresoras de base para el tratamiento de pacientes adultos con NL activa<sup>32</sup> (ver tabla 1 en el anexo). Hasta hace unos años, era habitual separar claramente las fases de inducción y de mantenimiento en el tratamiento de la NL. Sin embargo, actualmente se debate este concepto y los tratamientos se suelen utilizar en ambas fases de forma continuada<sup>33</sup>.

Aunque los tratamientos disponibles han reducido la morbimortalidad de la NL, hasta el 50% de los pacientes no consiguen un control completo de la enfermedad y evolucionan hacia una afectación renal terminal<sup>34</sup>. Los regímenes de tratamiento estándar que se utilizan habitualmente actúan sobre la inflamación de forma genérica, con conocida toxicidad a largo plazo. Por tanto, sería deseable poder disponer en un futuro de tratamientos, más dirigidos y seguros.

## Voclosporina (Lupkynis®)<sup>1,35</sup>

Voclosporina está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con nefritis lúpica (NL) activa de clase III, IV o V (incluidas las clases mixtas III/V y IV/V) en combinación con micofenolato de mofetilo.

Voclosporina se comercializa en forma de cápsulas blandas de 7,9 mg. La dosis recomendada es de 23,7 mg (tres cápsulas de 7,9 mg) dos veces al día.

Se administra dos veces al día de forma continua lo más cerca posible a una pauta cada 12 horas y con un mínimo de 8 horas entre dosis.

Se debe medir la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) antes de comenzar el tratamiento, y periódicamente.

Se requieren ajustes de la dosis para aquellos pacientes cuya TFGe se confirme que se encuentra por debajo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ver tabla 2 en el anexo).

Se recomienda una cuidadosa supervisión de la función renal. Se dispone de datos limitados sobre el uso de voclosporina en pacientes con una TFGe basal entre 45 y 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Voclosporina no se ha estudiado en pacientes con deterioro renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) y no se recomienda en estos pacientes a menos que el beneficio supere el riesgo. Si se utiliza, la dosis inicial recomendada es de 15,8 mg dos veces al día.

En pacientes con deterioro hepático leve y moderado (clases A y B de Child-Pugh, respectivamente), la dosis inicial recomendada es de 15,8 mg dos veces al día. No se ha evaluado el efecto de voclosporina en pacientes con deterioro hepático grave (clase C de Child-Pugh), por lo que no se recomienda su uso.

## Farmacología<sup>1,35</sup>

Voclosporina es un inmunosupresor, del grupo de los inhibidores de la calcineurina (ICN), estructuralmente similar a la CsA, salvo por una modificación en la región del aminoácido 1. Según el laboratorio titular de la autorización de comercialización (LTAC), esta alteración cambia la unión de la voclosporina a la calcineurina, aumentando su potencia de 2 a 4 veces, y alteraría su perfil de metabolismo. La actividad inmunosupresora de voclosporina se traduce en la inhibición de la proliferación de linfocitos, de la producción de citocinas de linfocitos T y de la expresión de antígenos de superficie para la activación de linfocitos T.

Voclosporina se metaboliza predominantemente por el CYP3A4 para formar metabolitos. La administración concomitante de voclosporina con inhibidores potentes del CYP3A4 está contraindicada. Cuando se administra voclosporina de forma concomitante con inhibidores

moderados del CYP3A4, la dosis diaria se debe reducir a 15,8 mg por la mañana y 7,9 mg por la noche. No se recomienda la administración concomitante de voclosporina con inductores moderados o potentes del CYP3A4.

## Eficacia<sup>1</sup>

Se dispone de un ensayo pivotal fase III<sup>36</sup> (AUR-VCS-2016-01; AURORA 1; EudraCT: 2016-004045-81) y de los datos que el LTAC aportó, durante la evaluación europea, del ensayo de continuación de AURORA 1 (ensayo AUR-VCS-2016-02; AURORA 2; EudraCT: 2016-004046-28)<sup>37,38</sup>.

### Ensayo AUR-VCS-2016-01 (AURORA 1)<sup>36</sup>

AURORA 1 fue un ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, multicéntrico y de dos brazos, en el que se ensayó voclosporina frente a placebo. Se administró voclosporina (n=179) a una dosis de 23,7 mg dos veces al día o placebo (n= 178) durante 52 semanas con un tratamiento concomitante de MMF y GC con una pauta de disminución progresiva (ver figura 1 y tabla 3 en el anexo).

Se incluyeron pacientes adultos de ambos sexos con diagnóstico de LES y evidencia de NL activa, definida como una de las siguientes:

- Biopsia renal (realizada en los 2 años anteriores al cribado) que indicara NL de clase III o clase IV (solas o en combinación con clase V), o clase V, con un incremento del cociente proteína/creatinina en orina (CPCo) del doble o más en los 6 meses anteriores, alcanzando  $\geq 1,5$  mg/mg para los pacientes de clase III/IV, o  $\geq 2$  mg/mg para los de clase V en el momento del cribado. Los resultados de biopsias realizadas más de 6 meses antes del cribado se revisaron para confirmar que se podían incluir en el ensayo.
- Biopsia renal (realizada en los 6 meses anteriores al cribado) que indicara NL clase III o clase IV (solas o en combinación con clase V) con CPCo  $\geq 1,5$  mg/mg en el momento del cribado.
- Biopsia renal (realizada en los 6 meses anteriores al cribado) que indicara NL clase V y CPCo  $\geq 2$  mg/mg en el momento del cribado.

Para ser incluidos en el ensayo, los pacientes debían necesitar GC a dosis altas y terapia inmunosupresora; y estar dispuestos a tomar MMF oral durante la duración del estudio, bien continuando el tratamiento con MMF o iniciándolo en la visita inicial o antes de la misma. Los pacientes podían estar recibiendo AZA o micofenolato sódico durante el cribado, pero

debían cambiar a MMF en la aleatorización. Se permitió el uso de HCQ cuando estuviera indicado.

Entre los criterios de exclusión, destacan:

- TFGe  $\leq 45$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> (según la ecuación CKD-EPI) en el momento del cribado y confirmado antes de la aleatorización.
- Pacientes que estuvieran tomando o que necesitaran GC (sólo se permitieron los administrados en el ensayo), ICN (como CsA o TAC), CYC, agentes biológicos (como RTX, belimumab, o inmunoglobulinas intravenosas) y MMF a dosis distintas de 2g/día, entre otros.
- Diálisis renal o pacientes trasplantados, y aquellos en los que se previera su uso durante el ensayo.
- Enfermedad cardiovascular grave, incluida insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de arritmia cardíaca o síndrome de QT largo congénito.
- Disfunción hepática (aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) o bilirrubina  $\geq 2,5$  veces el límite superior de la normalidad (LSN)) en el cribado y, si eran anormales en el cribado, se confirmaba que los niveles habían vuelto a ser  $< 2,5$  veces el LSN antes de la aleatorización.
- Cualquier enfermedad autoinmune que pudiera afectar a las evaluaciones o resultados del estudio.

Se administró por vía oral voclosporina o placebo, a una dosis de 23,7 mg dos veces al día en tres cápsulas blandas de 7,9 mg durante 52 semanas.

Se permitió la modificación de la dosis de voclosporina o placebo por razones de tolerabilidad y por cambios en la TFGe. Aquellos pacientes con disminución confirmada de la TFGe con respecto al valor inicial  $\geq 30$  % y TFGe  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, se debía suspender la administración de voclosporina, reiniciar el tratamiento tras la recuperación de la TFGe con una dosis de 7,9 mg dos veces al día, y aumentar la dosis según la tolerabilidad de la función renal.

En aquellos pacientes con disminución confirmada de la TFGe con respecto al valor inicial  $> 20$ % y  $< 30$ %, y TFGe  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, se debía repetir la medición de la TFGe a las 2 semanas y reducir la dosis a 15,8 mg dos veces al día; si la disminución de la TFGe no se había recuperado, volver a reducir la dosis en 7,9 mg dos veces al día. En los pacientes con disminución confirmada de la TFGe con respecto al valor inicial  $< 20$ % y TFGe  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, no era necesario realizar modificaciones de la dosis. En todos los casos, e

independientemente del porcentaje de disminución de la TFGe, si ésta era  $>60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, no era necesario realizar modificaciones de dosis.

Todos los participantes recibieron de forma concomitante MMF y GC (hasta 0,5 g/día de metilprednisolona IV los días 1 y 2, seguida de un esquema de reducción progresiva de dosis). A los sujetos que no respondieron se les permitió un intervalo de 4 semanas sin reducción de la dosis o un aumento de la dosis a la dosis anterior durante 2 semanas en cualquier momento del estudio. Dicha falta de respuesta se definió como la ausencia de cambios o cambios mínimos en el CPCo en 3 visitas o el deterioro del CPCo que no cumpliera los criterios de retirada.

Los sujetos que estaban recibiendo MMF antes de la aleatorización continuaron recibiéndolo sin interrupción. Aquellos en tratamiento con AZA o micofenolato sódico en el momento del cribado cambiaron a MMF en el momento basal. En los sujetos que no tomaban MMF antes de la aleatorización, la dosis de MMF aumentó progresivamente hasta una dosis diaria total de 2 g al día en la segunda semana. Sólo se permitieron cambios o interrupciones de la dosis por razones de seguridad si estaban claramente documentadas, incluidas las alteraciones gastrointestinales y la disminución del recuento absoluto de neutrófilos.

Los sujetos podían interrumpir el tratamiento del estudio si la respuesta inicial era subóptima, es decir, si el sujeto cumplía uno de los siguientes criterios:

- Disminución  $>30\%$  de la TFGe respecto al valor basal en 2 mediciones sucesivas, separadas al menos 4 semanas, tras 12 semanas de tratamiento.
- Reducción confirmada del CPCo de  $\leq 25\%$  evaluada en 2 mediciones consecutivas separadas al menos 2 semanas, tras 8 semanas de tratamiento.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia de voclosporina en comparación con placebo, ambos en combinación con MMF, para conseguir respuesta renal completa tras 52 semanas de tratamiento en sujetos con NL activa. Se midió mediante la variable principal respuesta renal completa en la semana 52; para clasificar a un paciente en respuesta completa se debían cumplir todas las condiciones siguientes:

- CPCo  $\leq 0,5$  mg/mg.
- TFGe  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, o empeoramiento de la TFGe inferior al 20% con respecto al valor basal.
- No haber recibido medicación de rescate para la NL.

- No haber recibido más de 10 mg de prednisona (PDN) durante  $\geq 3$  días consecutivos, o durante  $\geq 7$  días en total, durante las semanas 44-52.

Las variables secundarias clave fueron las siguientes:

- Tiempo hasta alcanzar CPCo de  $\leq 0,5$  mg/mg.
- Respuesta renal completa en la semana 24 (basada en la definición de la variable principal).
- Respuesta renal parcial, definida como una reducción del 50% del CPCo con respecto al valor basal, en las semanas 24 y 52.
- Tiempo hasta la reducción del 50% del CPCo con respecto al valor basal.

Otras variables secundarias fueron, entre otras, la duración del  $\text{CPCo} \leq 0,5$  mg/mg y el cambio desde el inicio en la calidad de vida relacionada con la salud en las semanas 24 y 52, medido según la escala SF-36<sup>39</sup> y los dominios relacionados con la salud de la escala LupusPRO<sup>40</sup>.

El tamaño previsto de la muestra era de 324 sujetos (162 sujetos por rama) sobre la base de una prueba de Chi cuadrado de dos grupos con corrección de continuidad y un nivel de significación bilateral de 0,05 y una potencia del 80%. Se asumió una tasa de respuesta para el grupo placebo del 20,0%, y del 34,4% para voclosporina. El análisis primario se realizó en la población por intención de tratar (ITT), constituida por todos los sujetos aleatorizados.

La respuesta renal completa en la semana 52 se analizó mediante regresión logística. El modelo incluyó el tratamiento, el CPCo basal, la clase según la biopsia, el uso de MMF al inicio del ensayo y la región. Se realizó un análisis de sensibilidad mediante dos modelos de regresión logística diferentes: uno que incluía sólo el tratamiento y otro que incluía el tratamiento, el CPCo, la clase de biopsia y el uso de MMF al inicio, es decir, omitía la covariable regional. Asimismo, se realizaron dos análisis suplementarios (en la población por protocolo (PP) y para la respuesta renal programada).

Las variables secundarias clave se analizaron de forma similar a la variable principal. En aquellas medidas como tiempo transcurrido hasta el evento se utilizó el método de Kaplan-Meier. Las variables continuas (cambio con respecto al valor basal) se analizaron mediante un modelo mixto de medidas repetidas (MMRM) que incluye términos para el tratamiento, la visita, la interacción entre el tratamiento y la visita y el valor basal.

Se utilizó el procedimiento *step up* (secuencial hacia arriba) de Hochberg para ajustar las comparaciones múltiples entre las variables secundarias clave, con el fin de mantener una tasa global de error de tipo 1 del 5%.

Los pacientes se aleatorizaron 1:1 a recibir voclosporina (n=179) o placebo (n=178); la aleatorización se estratificó según la clase de NL según la biopsia (clase V vs. resto de clases) y según el uso de MMF previo al cribado (sí vs. no). La región se utilizó como factor de bloqueo para garantizar el equilibrio entre regiones (Norteamérica, Latinoamérica, Europa/Sudáfrica y Asia-Pacífico).

Además, se predefinieron varios análisis de subgrupos basados en la edad ( $\leq 30$  frente a  $>30$  años), sexo, raza (blanca, asiática, otra), clase de biopsia, región (definida a nivel continental y, cuando los números lo permitieron, a nivel de país), uso de MMF en el cribado y dosis máxima de MMF ( $\leq 2\text{g}$  frente a  $>2\text{g}$ ). Un análisis *post hoc* evaluó subgrupos adicionales de raza (blanca vs. asiática vs. negra vs. otra) y etnia (hispanos o latinos vs. no hispanos o no latinos). Sin embargo, el ensayo no dispuso de la potencia suficiente para detectar diferencias estadísticamente significativas entre subgrupos.

Los pacientes incluidos en el estudio eran mayoritariamente mujeres (87,7%), tenían una media de edad de unos 33 años, habían recibido el diagnóstico de LES hacía 6,7 años de media, predominaban los sujetos de raza blanca (36,1%) o asiática (30,5%), con NL clase IV (47,1%), con afectación mucocutánea (47,1%), musculoesquelética (43,7%), y hematológica (42,0%) al inicio del ensayo, puntuación media de la escala SELENA-SLEDAI<sup>41</sup> (ver tabla 4 en el anexo) en torno a 12 puntos (13,2 en el grupo voclosporina y 11,8 en el grupo placebo), puntuación mediana de la parte no renal de la escala SELENA-SLEDAI de 4 puntos, CPCo medio de 4,0 mg/mg y TFGe media de 91,2 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Entre las comorbilidades más frecuentes se encontraban la hipertensión (69,5% de los pacientes) y la hiperlipidemia (48,7%) (ver tablas 5 y 6 en el anexo).

Prácticamente todos los pacientes habían recibido de forma previa al menos un tratamiento para la NL. El 94,4% había recibido previamente tratamiento con un GC, el 67,1% con un antimalárico y el 62,9% con MMF. En el momento basal, el tratamiento concomitante frente a la NL incluía principalmente GC (80,3%), micofenolato (ya fuera MMF, micofenolato sódico o ácido micofenólico (MPA)) (57,3%), e HCQ (56,5%). Otros tratamientos frecuentemente coadministrados en el momento basal fueron los agentes frente al sistema renina-angiotensina-aldosterona (68,3%), los antihipertensivos (57,3%), y los diuréticos (38,8%), entre otros.

En total, 309 sujetos (86,6%) completaron el estudio (90,5% de los sujetos de voclosporina y 82,6% en el grupo placebo).

El tratamiento del estudio se interrumpió en 59 sujetos (33,1%) del grupo de placebo y en 43 sujetos (24,0%) del grupo de voclosporina. El motivo más frecuente de interrupción del tratamiento fue la aparición de EA intolerables, registrados en un porcentaje similar de sujetos en cada brazo (13,5% en el brazo placebo y 12,8% en el brazo voclosporina). Las



interrupciones del tratamiento por falta de eficacia fueron más frecuentes en el brazo de placebo que en el brazo de voclosporina (6,2% vs. 2,2%).

Se produjeron cambios de dosis en el 39,9% de los pacientes incluidos en la población de seguridad (51,7% en el brazo de voclosporina y 28,1% en el brazo de placebo). La mayor parte de los cambios fueron incrementos de dosis: 45,5% en el brazo de voclosporina frente a 26,4% en el brazo de placebo. En el brazo de voclosporina, la mayor parte de los cambios fue debido a la TFGe (ya fuera por disminución (23,6%) o recuperación (24,2%)).

Voclosporina demostró superioridad frente a placebo en cuanto a la variable principal respuesta renal completa en la semana 52 de forma estadísticamente significativa: un 40,8% de los pacientes tratados con voclosporina, frente a un 22,5% de los tratados con placebo, consiguieron alcanzar respuesta renal completa a las 52 semanas (OR 2,65; IC95%: 1,64; 4,27;  $p < 0,001$ ) (ver tabla 7 en el anexo).

Se observaron resultados similares en los análisis complementarios, es decir, para la población PP (OR 2,55; IC 95%: 1,55; 4,18;  $p < 0,001$ ), y para la respuesta renal programada (OR 2,32; IC 95%: 1,43; 3,78;  $p < 0,001$ ); así como para los análisis de sensibilidad que incluyeron sólo un término para el tratamiento (OR 2,38; IC 95%: 1,50; 3,77;  $p < 0,001$ ) y omitiendo la covariable regional (OR 2,58; IC 95%: 1,61; 4,14;  $p < 0,001$ ).

Los análisis de regresión logística para cada componente individual de respuesta (CPCo  $\leq 0,5$  mg/mg, TFGe, ausencia de medicación de rescate y no más de 10 mg de PDN durante  $\geq 3$  días consecutivos o durante  $\geq 7$  días durante las semanas 44-52) mostraron que el CPCo  $\leq 0,5$  mg/mg fue el único factor estadísticamente significativo en la diferencia observada entre los dos brazos de tratamiento en la variable principal de respuesta renal completa (OR 3,11; IC 95%: 1,93; 5,00;  $p < 0,001$ ).

Tanto la respuesta renal en la semana 24 (OR 2,23; IC95%: 1,34; 3,72;  $p = 0,002$ ), como la respuesta renal parcial en las semanas 24 (OR 2,43; IC95%: 1,56; 3,79;  $p < 0,001$ ) y 52 (OR 2,26; IC95%: 1,45; 3,51;  $p < 0,001$ ) fueron estadísticamente significativas a favor de voclosporina (ver tabla 7 en el anexo).

El 64,8% de los pacientes tratados con voclosporina alcanzó un CPCo  $\leq 0,5$  mg/mg en algún momento del estudio, frente a un 43,8% de los pacientes tratados con placebo. La mediana del tiempo transcurrido hasta alcanzar CPCo  $\leq 0,5$  mg/mg fue de 169 días para voclosporina y de 372 para placebo. El tiempo para alcanzar un CPCo  $\leq 0,5$  mg/mg fue significativamente más corto en el grupo de voclosporina que en el de placebo (HR=2,02; IC95%: 1,51; 2,70;  $p < 0,001$ ). La diferencia entre los dos brazos de tratamiento fue evidente desde el primer mes de tratamiento y se mantuvo durante todo el estudio (ver tabla 8 y figura 2 en el anexo).

El 96,6% de los sujetos tratados con voclosporina alcanzaron una reducción del 50% del CPCo con respecto al valor basal en algún momento del estudio, frente al 75,8% de los sujetos que recibieron placebo. La mediana del tiempo transcurrido hasta la reducción del 50% del CPCo fue de 29 días para voclosporina frente a 63 días para el placebo. El tiempo para alcanzar una reducción del 50% en el CPCo fue significativamente más corto en el grupo de voclosporina que en el de placebo (HR=2,05; IC 95%: 1,62; 2,60; p<0,001). La diferencia entre los dos brazos de tratamiento fue evidente desde el primer mes de tratamiento y se mantuvo durante todo el estudio (ver tabla 8 y figura 3 en el anexo).

No se hallaron diferencias significativas con respecto al valor inicial en las evaluaciones de la calidad de vida relacionada con la salud (SF-36)<sup>31</sup> y en los dominios relacionados con la salud de la escala LupusPRO<sup>32</sup> a las 24 y 52 semanas entre los dos tratamientos

### **Ensayo de soporte AUR-VCS-2016-02 (AURORA 2)<sup>38</sup>**

Los sujetos que completaron las 52 semanas de tratamiento en el estudio AURORA 1 podían optar a continuar hasta 24 meses más en el estudio de continuación AURORA 2 (es decir, hasta 36 meses en total). Este es un ensayo de continuación fase III, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo y de dos brazos (voclosporina [n=116] frente a placebo [n=100], cuyo objetivo principal fue evaluar la seguridad y la tolerabilidad de voclosporina comparada con placebo durante 24 meses tras completar el ensayo AURORA 1. Los objetivos de eficacia (respuesta renal completa, respuesta renal, parcial, etc.) fueron objetivos secundarios del ensayo; y no se controló el error tipo I.

De los 357 sujetos que entraron en el ensayo AURORA 1, un total de 216 (60,5%) continuaron recibiendo tratamiento más allá de los 12 meses en el estudio AURORA 2: 116 sujetos (64,8%) del brazo de voclosporina y 100 sujetos (56,2%) del brazo de placebo.

La mayoría de los sujetos (al menos el 85% en cada brazo) tomaban  $\leq 2,5$  mg/día de PDN (o equivalente) al final del ensayo AURORA 1. A lo largo de los 2 años del ensayo AURORA 2, este porcentaje se redujo ligeramente hasta aproximadamente el 80%, y en el mes 36, el 78% de los sujetos tratados con placebo y el 76% de los tratados con voclosporina tomaban  $\leq 2,5$  mg/día.

A los 12 meses del inicio del AURORA 2 (mes 24 de tratamiento con voclosporina o placebo), el 56,0% de los pacientes del grupo voclosporina y el 43,0% de los del grupo placebo alcanzaron respuesta renal completa (OR=1,81 (IC 95%: 1,04; 3,16; p=0,035). Al final del ensayo AURORA 2 (36 meses de tratamiento total con voclosporina o placebo), el 50,9% de los pacientes tratados con voclosporina y el 39,0% de los tratados con placebo alcanzaron respuesta renal completa (OR=1,74; IC 95%: 1,00; 3,03; p=0,051, no significativo).

Al inicio del ensayo AURORA 2, 34 de los 100 sujetos tratados con placebo (34%) y 61 de los 116 tratados con voclosporina (52,6%) presentaban respuesta renal. En el mes 36, 22 de los 34 sujetos del brazo placebo (64,7%) y 44 de los 61 sujetos tratados con voclosporina (72,1%) continuaban presentando respuesta renal. Por tanto, el 72,1% de los pacientes tratados con voclosporina que presentaban respuesta renal al finalizar el ensayo AURORA 1 seguían presentándola a los 36 meses, frente al 64,7% para placebo.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la TFGe corregida media entre ambos grupos de tratamiento a lo largo de los 3 años de tratamiento total. Al inicio, la TFGe corregida era de 79,0 y 78,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en los brazos de voclosporina y control, respectivamente, mientras que en el mes 36, fue de 80,3 y 78,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

La función renal a largo plazo se evaluó mediante la pendiente de la TFGe a lo largo del período de 24 meses en AURORA 2: fue de -0,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (IC 95%: -3,0; 2,7) en el brazo de voclosporina y de -5,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (IC 95%: -8,4; -2,3) en el grupo de control. Si se considera desde la semana 4 del ensayo AURORA 1 hasta el final del ensayo AURORA 2 (36 meses de tratamiento), la pendiente de la TFGe en el brazo de voclosporina fue de -0,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (IC95%: -1,4; 0,8) y de -1,7 (IC95%: -2,9; -0,5) en el brazo de control.

### Resultados por subgrupos

Se dispone de los resultados por subgrupos de edad ( $\leq 30$  vs.  $>30$ ), sexo, raza (blanca vs. asiática vs. otra), clase según la biopsia (clase V pura vs. resto), región (Asia-Pacífico vs. Europa + Sudáfrica vs. Latinoamérica vs. Norteamérica), uso de MMF en el cribado (sí o no) y dosis máxima de MMF ( $\leq 2$  g vs.  $> 2$  g), si bien únicamente la clase de NL según la biopsia y uso de MMF en el cribado fueron factores de estratificación (ver figura 4 en el anexo).

Se halló una diferencia estadísticamente significativa en el resultado de la variable principal entre los pacientes que utilizaban MMF en el cribado de los que no (OR en el subgrupo que utilizaba MMF en el cribado: 5,8 (IC95%: 2,8; 11,9), OR en el subgrupo que no utilizaba MMF en el cribado: 1,3 (IC95%: 0,6; 2,5); p de interacción entre subgrupos calculada= 0,0039), a favor del subgrupo que utilizaba MMF en el cribado. El IC del subgrupo de pacientes que no tomaban MMF en el cribado cruza el valor neutro. Sin embargo, la aplicabilidad práctica de la diferencia entre el subgrupo de pacientes tratado con MMF en el cribado y el subgrupo que no lo tomaba sería “nula”<sup>42</sup>, ya que el resultado no es consistente con el obtenido en el análisis de subgrupos del ensayo fase II AURA-LV (donde se obtuvo significación estadística para la dosis de 39,5 mg a las 24 semanas (p de interacción calculada = 0,0108; a favor del subgrupo que no tomaba MMF en el cribado)<sup>1</sup>.

No se encontró interacción significativa para el resto de subgrupos. En cualquier caso, la interpretación de los resultados de los análisis de subgrupos debe realizarse con suma precaución, por la propia naturaleza de los mismos.

## Limitaciones, validez y utilidad práctica<sup>1,43</sup>

El diseño del ensayo pivotal (doble ciego, de grupos paralelos y aleatorizado, controlado con placebo, en el que se administró voclosporina de forma concomitante al tratamiento de referencia) es, en general, aceptable según la guía de la EMA para los ensayos clínicos sobre la nefritis lúpica, si bien la ausencia de comparación directa con un tratamiento activo frente a la NL, especialmente frente a otro ICN (como TAC), es notable. Voclosporina no se estudió en combinación con otros tratamientos inmunosupresores distintos del MMF, por lo que sólo se dispone de evidencia para dicha combinación.

La variable principal no se ajusta totalmente a las recomendaciones de la EMA, especialmente en lo que respecta al valor de TFGe utilizado para definir función renal estable. Cabe señalar que, de acuerdo con la definición de función renal estable utilizada por el LTAC (TFGe  $\geq 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> o ninguna disminución confirmada de la TFGe  $>20\%$  con respecto al valor basal), se consideró que un paciente tenía una función renal estable, aunque la TFGe disminuyera de  $>90$  a  $61$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>, o de  $60$  a  $40$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>. El CHMP recomendó que cambiara dicha definición y utilizara un criterio de valoración más estricto, que no permitiera una disminución de la TFGe superior al 10-15% independientemente de los valores de la TFGe, pero en lugar de ello, se realizaron varios análisis de sensibilidad para apoyar el resultado de la variable inicialmente propuesta.

Clásicamente, en los ensayos de NL se ha distinguido de forma clara entre las fases de inducción y de mantenimiento de la respuesta, si bien en los últimos años se debate esa práctica<sup>23,24</sup>. La duración mínima óptima aconsejada por la EMA para evaluar los resultados en los ensayos clínicos de NL de clase III a V debería ser de 3 a 6 meses para la inducción de una respuesta parcial. Podría ser necesario un periodo más largo, de un año, para la inducción de la remisión renal completa. Para un agente utilizado tanto para la inducción como para el mantenimiento, se necesita un año adicional de seguimiento tras lograr la respuesta para asegurar el mantenimiento del efecto<sup>35</sup>. Por tanto, la duración del ensayo pivotal es relativamente corta para poder confirmar el mantenimiento de la respuesta, si bien los datos del ensayo AURORA 2 proporcionarían información complementaria al respecto.

La población incluida en el ensayo pivotal era mayoritariamente de raza blanca (36,1%) o asiática 30,5%. Sólo el 9,5% de los pacientes eran de raza negra, y únicamente el 2,5% de los pacientes eran de etnia hispana o latina. Teniendo en cuenta que los pacientes de raza negra y origen étnico hispano con LES tienen tendencia a desarrollar NL más rápidamente

y con un peor pronóstico<sup>11,21,22</sup>, hubiera sido aconsejable y más representativa una mayor inclusión de los mismos en el ensayo.

No se dispone de datos en pacientes mayores de 75 años, y los datos en pacientes entre 65 y 74 años son escasos, por lo que los resultados no serían representativos en esta población. Asimismo, no se dispone de datos en embarazo o lactancia, y ya que voclosporina se utiliza de forma concomitante con MMF, cuyo potencial teratogénico es conocido, es difícil que se puedan obtener nuevos datos.

En el ensayo AURORA 2, los objetivos de eficacia se consideraron secundarios, y no se controló el error tipo I. Asimismo, no se realizó aleatorización y se decidió el tamaño de la muestra en función del número de sujetos de AURORA 1 disponibles para continuar, produciéndose una selección de los sujetos que entraron en el ensayo AURORA 2, por lo que este ensayo no ofrece una comparación verdaderamente aleatoria. En resumen, los datos de eficacia del ensayo AURORA 2 deben considerarse, en todo caso, desde un punto de vista descriptivo.

En el ensayo AURORA 1, no se aclaró si los pacientes incluidos en el estudio habían tenido una respuesta previa con el tratamiento estándar de la enfermedad y después recayeron, o si no habían respondido al tratamiento estándar (es decir, si se trataba de pacientes refractarios). No se recogieron datos sobre las respuestas o recaídas a los tratamientos previos. Además, sólo unos pocos pacientes (4 sujetos en el brazo de placebo y 3 en el de voclosporina) no registraron ningún tratamiento previo para la NL, aunque la definición de paciente que no había sido tratado previamente sería más estricta de lo necesario, ya que excluía a los pacientes tratados con HCQ, y metotrexato. Las cifras son demasiado reducidas para extraer conclusiones sobre la eficacia en este grupo de pacientes.

## Evaluaciones por otros organismos

- National Institute of Health and Care Excellence (NICE, Reino Unido): se recomienda el uso de voclosporina, junto con MMF, como una opción de tratamiento de la NL activa de clase III, IV o V (incluidas las clases mixtas III/V y IV/V) en pacientes adultos<sup>44</sup>.
- Haute Autorité de Santé (HAS, Francia): considera que voclosporina no supone una mejora suficiente en el tratamiento de esta indicación<sup>45</sup>.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, Alemania): no se dispone de pruebas de un beneficio adicional de voclosporina junto con MMF respecto del tratamiento de comparación adecuado en pacientes con NL activa de clase III, IV o V (incluidas las clases mixtas III/V y IV/V)<sup>46</sup>.

## Seguridad<sup>1</sup>

La base de datos de seguridad incluye datos de 2666 sujetos expuestos a voclosporina (a cualquier dosis o duración) en ensayos clínicos, incluidos, además de los ensayos AURORA 1, AURORA 2, los ensayos fase II AURA-LV y AURION. El número de sujetos con NL que han estado expuestos a voclosporina (a cualquier dosis o duración) es de 365, de los cuales 116 han estado expuestos durante más de un año.

El 91,4% de los pacientes con NL tratados con voclosporina sufrió algún EA, frente al 88,0% en el grupo placebo; mientras que los porcentajes de pacientes que sufrieron algún EA grave fueron del 22,8% y del 18,8%, respectivamente.

Los EA más frecuentemente notificados entre los pacientes de NL fueron los relacionados con infecciones (62,2% vs. 54,9% para voclosporina y placebo, respectivamente), seguidos de los trastornos gastrointestinales (45,3% vs. 35,3%). La TFGe disminuida fue el EA más frecuentemente notificado en los sujetos tratados con voclosporina (26,2%, comparado con el 9,4% en el grupo placebo), seguido por la hipertensión (19,1% vs. 8,6%), diarrea (18,7% vs. 13,2%), cefalea (15,0% vs. 8,3%), anemia (12,4% vs. 6,0%), tos (10,8% vs. 2,3%), infección del tracto urinario (9,7% vs. 6,4%), dolor abdominal superior (7,1% vs. 2,3%), alopecia (6,4% vs. 2,6%), dispepsia (6,0 vs. 2,6%), deterioro de la función renal (5,6% vs. 2,6%) y dolor abdominal (5,2% vs. 1,9%).

El 22,8% de los sujetos tratados con voclosporina y el 18,8% de los tratados con placebo sufrió al menos un EA grave. La mayor parte de los EA graves ocurridos en el grupo voclosporina fueron de intensidad severa, mientras que la mayoría en el grupo placebo fueron de intensidad moderada. El porcentaje de EA graves relacionados con el daño renal agudo fue mayor en el grupo de voclosporina (3,0% vs. 0,8%), así como la hipertensión (1,9% vs. 0,4%), entre otros.

El porcentaje de sujetos con al menos un EA que provocara la interrupción del fármaco fue similar entre los grupos de voclosporina (13,5%) y placebo (13,2%). En el grupo de voclosporina, los EA que dieron lugar a la interrupción del fármaco se debieron con mayor frecuencia a una disminución de la TFGe (10 sujetos, 3,7%). Cinco sujetos tratados con placebo (1,9%) interrumpieron el tratamiento por este EA.

En el grupo placebo, el EA más frecuente que dio lugar a la interrupción del fármaco del estudio fue la nefritis lúpica (6 sujetos, 2,3%), que se produjo en 2 sujetos tratados con voclosporina (0,7%). Las incidencias de proteinuria y LES que condujeron a la interrupción también fueron mayores en el grupo placebo que en el grupo tratado con voclosporina.

El 33,3% de los sujetos tratados con voclosporina y el 17,7% de los tratados con placebo experimentaron un EA relacionado con la insuficiencia renal aguda durante el primer año

de tratamiento. El 26,2% de los pacientes del grupo de voclosporina y el 9,4% de los tratados con placebo presentaron disminuciones de la TFGe que se trataron eficazmente con la interrupción o modificación de la dosis.

La proporción de sujetos en AURORA 2 que experimentaron insuficiencia renal aguda o ERC (incluyendo descensos de la TFGe) fue del 27,6% en el grupo de voclosporina y 17,0% en el grupo placebo. Excluyendo los descensos de la TFGe, el 18,1% de los sujetos tratados con voclosporina y el 12,0% de los tratados con placebo presentaron un EA relacionado con la insuficiencia renal aguda y la ERC. La proporción de sujetos con EA graves relacionados con la ERC fue menor en el grupo de voclosporina en comparación con el grupo placebo (1,7% frente a 5,0%), mientras que la proporción de EA que dieron lugar a la modificación o interrupción de la dosis fue similares en ambos grupos de tratamiento.

La proteinuria se notificó con mayor frecuencia en el grupo de voclosporina (3,4%) que en el de placebo (1,0%).

En general, el 30,0% de los sujetos tratados con voclosporina, en comparación con el 22,9% de los tratados con placebo, experimentaron un EA relacionado con ERC el primer año de tratamiento; esto incluye un gran número de sujetos que sufrieron disminuciones temporales de la TFG (26,2% en el grupo de voclosporina y 9,4% en el grupo de placebo), que se trataron con interrupciones o modificaciones de la dosis. La mayor parte de estos efectos no parecen indicar un efecto crónico a nivel renal o el desarrollo de EFC según la definición de KDIGO<sup>24</sup>.

En el ensayo AURORA 2, una mayor proporción de sujetos con voclosporina (22,4%) que con placebo (13,0%) notificaron un EA relacionado con la ERC durante el segundo o tercer año de tratamiento, si bien la mayoría no se consideraron relacionados con el tratamiento del estudio.

Entre los sujetos incluidos en los ensayos AURORA 1 y AURA-LV con una exposición de hasta un año (N=533), se identificaron un total de 69 acontecimientos relacionados con la hipertensión en 56 sujetos del grupo de voclosporina (21,0%) y 37 acontecimientos en 28 sujetos del grupo de placebo (10,5%). Se notificaron EA graves en 6 sujetos (2,2%) en el grupo de voclosporina (5 eventos de hipertensión y una crisis hipertensiva). La incidencia de hipertensión fue mayor en las primeras 4 semanas de tratamiento y disminuyó con el tiempo en ambos grupos. La diferencia entre grupos en cuanto a aparición de hipertensión disminuyó gradualmente hasta que la incidencia fue similar en ambos grupos después de 26 semanas.

Entre los sujetos incluidos en los ensayos AURORA 1 y AURA-LV con una exposición de hasta un año (n=533), el 32,2% de los sujetos tratados con voclosporina y el 22,9% de los sujetos tratados con placebo experimentaron EA que son efectos conocidos de los ICN, destacando

las diferencias halladas, además de en la hipertensión ya mencionada, en el temblor (3,4% en el grupo de voclosporina vs. 0,8% en el de placebo), la hipertrofia gingival (1,9% vs. 0,0%) o el hirsutismo (1,5% vs. 0,0%), entre otros.

La incidencia global de infecciones fue del 62,2% en el grupo de voclosporina y del 54,9% en el grupo de placebo. Las infecciones que se produjeron en al menos el 5% de los pacientes que recibieron voclosporina y al menos con un 1% más de frecuencia que en los pacientes de placebo fueron la infección urinaria, la infección vírica de las vías respiratorias superiores, el herpes zóster y la gastroenteritis.

Entre los sujetos incluidos en los ensayos AURORA 1 y AURA-LV, 4 sujetos notificaron un EA relacionado con neoplasias, todos ellos en el grupo de voclosporina (1,5%). Los EA fueron carcinoma cervical estadio 0, neoplasia cutánea, pioderma gangrenoso y escisión de tumor de mama). El único EA grave fue el carcinoma cervical. En el estudio AURORA 2 no se notificaron neoplasias malignas. Debido a la poca frecuencia y la diversidad de las neoplasias detectadas, no se pudieron realizar conclusiones al respecto.

En total, fallecieron 23 sujetos en los ensayos con NL (10 sujetos con placebo y 13 sujetos con voclosporina). Las tasas de incidencia ajustadas a la exposición fueron similares entre ambos brazos de tratamiento. Tres sujetos fallecieron como consecuencia de EA durante el ensayo AURORA 2, todos ellos del grupo placebo: dos por infecciones por SARS-CoV-2, y uno por embolia pulmonar.

En el ensayo AURA-LV, la proporción de sujetos fallecidos en el grupo de voclosporina 23,7 mg dos veces al día fue superior a la esperada. La mayoría de los fallecimientos se produjeron en sujetos de ciertos países, que también presentaban características basales más graves. Posteriormente se identificó un desequilibrio en la aleatorización regional, ya que había una mayor proporción de sujetos reclutados de dichos países en el grupo de voclosporina 23,7 mg dos veces al día, y se cree que esto ha podido introducir un sesgo. La incidencia de muerte en sujetos tratados con 23,7 mg de voclosporina dos veces al día en el estudio AURORA 1 fue baja (0,6%). El conjunto de los datos sugeriría, por tanto, que el desequilibrio de muertes en el estudio AURA-LV se asoció a factores adicionales independientes de los tratamientos con voclosporina. De todas las muertes ocurridas en los estudios de NL, ninguna se consideró relacionada con el tratamiento.

En el ensayo AURORA 1, se registraron dos EA de prolongación del QT en un sujeto (aumentos de 92 mseg y 53 mseg). Dicho sujeto interrumpió el tratamiento con voclosporina tras el segundo evento. Se confirmó una prolongación del intervalo QT corregido por el método de Fridericia<sup>47</sup> (QTcF) de 76 mseg con respecto al valor basal en un segundo sujeto que había interrumpido el tratamiento del estudio 22 días antes. Dicha prolongación no se había registrado como un EA. Se realizó una revisión independiente de



los cambios en los intervalos del ECG de AURORA 1 y se concluyó que no había signos significativos de retraso en la repolarización cardíaca.

La incidencia de EA fue comparable entre los grupos de tratamiento con voclosporina y placebo en los subgrupos de sujetos con mayor TFGe basal (es decir, entre 60 y 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, o  $\geq 90$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>), pero en el subgrupo de menor TFGe basal (<60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), el grupo de voclosporina tuvo una mayor incidencia de EA (97,5%) que el placebo (87,3%). La incidencia de EA graves fue mayor en el subgrupo de sujetos con niveles más bajos de TFGe basal y viceversa.

### Valoración del beneficio clínico<sup>1,23,35</sup>

Las recomendaciones EULAR/ERA-EDTA consideran respuesta clínica completa un nivel de CPCo <0,5-0,7 g/g a los 12 meses de tratamiento<sup>23</sup>, mientras que para la EMA una respuesta importante/completa sería la normalización o el retorno a la TFGe basal, o una proteinuria <0,5 g/24h<sup>35</sup>. La reducción de la proteinuria se considera un factor predictivo de la preservación de la función renal a largo plazo<sup>17</sup>.

La variable principal compuesta respuesta renal a las 52 semanas incluye en su definición un límite de proteinuria para ser considerado respondedor (UPCR  $\leq 0,5$  mg/mg). El resultado es estadísticamente significativo a favor de voclosporina en esta variable, y la magnitud de la diferencia se podría considerar moderada (18,3%; NNT=5 (IC 95%: 4;11). Sin embargo, se ha de tener en cuenta que la definición de variable principal no coincide exactamente con la que aconseja la EMA<sup>35</sup>, especialmente en cuanto a la TFGe, y el CPCo  $\leq 0,5$  mg/mg fue el único factor estadísticamente significativo en la diferencia observada entre los dos brazos de tratamiento en la variable principal de respuesta renal completa.

En cuanto a las variables secundarias clave, la respuesta renal a las 24 semanas incluye igualmente en su definición un nivel de CPCo  $\leq 0,5$  mg/mg, el resultado es estadísticamente significativo, y la magnitud de la diferencia frente a placebo se podría considerar moderada (12,7%; NNT=8 (IC 95%: 5;27) se puede considerar asimismo clínicamente relevante. Asimismo, los resultados de las variables respuesta renal parcial a las 24 y a las 52 semanas, el tiempo hasta CPCo  $\leq 0,5$  mg/mg y el tiempo hasta reducción del 50% en el CPCo son estadísticamente significativos y se podrían considerar relevantes, ya que reflejan distintos aspectos sobre el control de la proteinuria.

En el ensayo pivotal no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las escalas de calidad de vida empleadas, por lo que, a pesar de los resultados favorables en otras variables clínicas, con los datos disponibles actualmente no se puede concluir que ese beneficio que se obtendría en aspectos como los anteriormente mencionados se refleje en un incremento de la calidad de vida de los pacientes afectados por la NL.

## Discusión

Voclosporina ha sido autorizado en la UE para el tratamiento de pacientes adultos con NL activa de clase III, IV o V (incluidas las clases mixtas III/V y IV/V) en combinación con MMF.

El objetivo del tratamiento de la NL es preservar la función renal a largo plazo. La proteinuria, situación característica en la NL, implica daño renal, que, si no se resuelve, se convierte en permanente. Por tanto, una reducción rápida de la proteinuria es importante dentro del tratamiento de la NL. Las reducciones de la proteinuria por debajo de 0,5-0,7g/24h se asocian con mejoras en la supervivencia renal<sup>17</sup>.

En la actualidad, se dispone de varios tratamientos para la NL. La elección del tratamiento depende principalmente de la clase de la enfermedad, según la clasificación de la ISN/RPS, y de si se ha fracasado a tratamientos previos.

Las guías EULAR/ERA-EDTA y KDIGO (ambas en proceso de actualización y publicación de la versión definitiva actualizada en el momento de redacción de este informe), así como el documento de consenso del Grupo Español para el Estudio de las Enfermedades Glomerulares (GLOSEN)<sup>48</sup>, recomiendan HCQ para todos los pacientes con NL, en ausencia de contraindicaciones<sup>24</sup>.

Para el tratamiento inicial de la NL clase III o IV, solas o en combinación con clase V, se recomienda el uso de MMF, MPA o CYC a dosis bajas, en combinación con GC<sup>23,39</sup>. La combinación de MMF con un ICN (especialmente TAC) es una alternativa según las recomendaciones europeas, especialmente en pacientes con proteinuria de rango nefrótico<sup>23</sup>. Asimismo, la guía KDIGO establece que, en pacientes con una TFGe >45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, puede añadirse voclosporina a un derivado de ácido micofenólico y GC como tratamiento inicial durante un año. En esta guía también se considera belimumab, que puede añadirse a la terapia estándar en el tratamiento de la NL activa; así como rituximab, que puede considerarse en pacientes con actividad persistente o brotes repetidos. Otros tratamientos, como AZA o leflunomida, pueden considerarse en situaciones de intolerancia<sup>24</sup>. Por su parte, GLOSEN sugiere el uso de triple terapia con GC, MMF o MPA, y un ICN (TAC o voclosporina) en pacientes con NL clase III o IV, solas o en combinación con clase V, proteinuria >3g/24h o síndrome nefrótico, y TFGe ≥45 ml/min/1,72m<sup>2</sup>. Se sugiere añadir belimumab o un ICN al tratamiento con GC+MMF o MPA si no se consigue una reducción en la proteinuria ≥25% en 2-3 meses, o añadirlo al tratamiento con GC+CYC tras finalizar la fase de administración de CYC. Se sugiere una triple terapia inicial con GC, MMF o MPA, y belimumab en pacientes con NL clase III o IV, solas o en combinación con clase V, proteinuria <3g/24h, contraindicaciones o intolerancia a CYC, y que además presenten manifestaciones extrarrenales del LES, actividad serológica

intensa, necesiten reducir la dosis de corticoides, o que hayan tenido previamente brotes de la enfermedad<sup>39</sup>.

En pacientes con NL clase V pura, la guía EULAR/ERA-EDTA recomienda MMF o MPA junto con GC como primera opción y CYC y un ICN (en monoterapia o combinado con MMF), como alternativas<sup>23</sup>. Por su parte, KDIGO recomienda, de forma general, la terapia inmunosupresora combinada (derivados de ácido micofenólico, CYC, ICN, RTX o AZA) junto con GC<sup>24</sup>.

GLOSEN sugiere una doble terapia inicial (GC + ICN (TAC, voclosporina o ciclosporina)) en pacientes con proteinuria entre 1-3,5 g/24h, y si tras 3-4 meses de tratamiento no se alcanza una reducción de la proteinuria  $\geq 25\%$ , añadir MMF o MPA. En los pacientes con proteinuria  $\geq 3,5\text{g} / 24\text{h}$ , sugiere utilizar desde el principio triple terapia (GC+ ICN + MMF o MPA)<sup>39</sup>.

En cuanto al tratamiento de mantenimiento, las guías recomiendan MMF o MPA y como alternativa AZA, mientras que un ICN puede utilizarse en la NL de clase V a la dosis eficaz más baja o considerarse si los anteriores no son adecuados<sup>2</sup>.

Por el momento, la guía EULAR/ERA-EDTA no incorpora recomendaciones sobre belimumab o voclosporina.

Los ICN son medicamentos inmunosupresores que inhiben la activación de los linfocitos T y la liberación de IL-2. También modulan el citoesqueleto podocitario, reduciendo la proteinuria<sup>4</sup>. Los ICN comercializados en España hasta la fecha de redacción de este informe (es decir, ciclosporina y tacrólimus) se utilizan como inmunosupresores en trasplante de órganos sólidos y en enfermedades autoinmunes como la proteinuria asociada a la glomerulonefritis, entre otras patologías, y ninguno de ellos dispone de indicación autorizada en NL o LES<sup>26-30</sup>. Los resultados de diversos estudios indicarían que la combinación de GC con CsA o TAC, con o sin derivados de ácido micofenólico, tendrían una eficacia comparable a la de la combinación de GC + CYC, si bien tienen limitaciones importantes en cuanto a diseño y tiempo de seguimiento<sup>49,50,51</sup>. Asimismo, en un ensayo clínico aleatorizado abierto, que incluyó pacientes adultos con NL clase III, IV o V, tacrólimus (n=74) demostró no inferioridad frente a MMF (n=76) en cuanto a la respuesta renal completa tras 6 meses de tratamiento en la inducción de la NL<sup>52</sup>.

Voclosporina, cuyo mecanismo de acción también es la inhibición de la calcineurina, es estructuralmente similar a CsA, salvo por una modificación en la región del aminoácido 1. Según el LTAC, esta alteración ha cambiado la unión de la voclosporina a la calcineurina, aumentando su potencia de 2 a 4 veces.

Los efectos de clase de los ICN incluyen el aumento de la presión arterial, efectos vasomotores renales agudos y fibrosis renal. Otros EA habitualmente asociados a los ICN

incluyen toxicidad renal aguda y crónica, neurotoxicidad, alteraciones electrolíticas, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus de nueva aparición y, como todos los inmunosupresores, infecciones y neoplasias. La mayoría de estos EA son reversibles y responden a la reducción de la dosis o a la interrupción temporal del tratamiento<sup>37,38,39,40,41,42,53</sup>. Según los datos disponibles por el momento, la seguridad de voclosporina es coherente con la de otros ICN, con aparición de infecciones, alteraciones renales e hipertensión, entre otros EA.

Se ha de considerar especialmente el riesgo de nefrotoxicidad, ya que los pacientes con NL, por las propias características de la enfermedad, se encuentran en riesgo de desarrollar insuficiencia renal, y un efecto aditivo de la NL y la toxicidad del fármaco podrían aumentar este riesgo. La eficacia de voclosporina se debe principalmente a la reducción de la proteinuria, que se considera un factor predictivo de la preservación de la función renal a largo plazo<sup>17</sup>. En el ensayo pivotal, se observaron EA de insuficiencia renal aguda y crónica con mayor frecuencia en los pacientes tratados con voclosporina que en los tratados con placebo, si bien en el ensayo AURORA 2 el porcentaje de pacientes con EA graves relacionados con la insuficiencia renal aguda y crónica fue mayor en el grupo de placebo. Debido al limitado seguimiento, no está claro si voclosporina, al igual que otros ICN, podría asociarse a un riesgo de fibrosis renal en tratamientos a muy largo plazo. Hasta la fecha, no existe evidencia de daño renal irreversible por voclosporina, pero se espera obtener más información en los estudios postautorización.

Otro aspecto a valorar es que puede resultar difícil distinguir entre la toxicidad causada por voclosporina o los tratamientos concomitantes, el fracaso del tratamiento y la progresión de la enfermedad *per se*.

Los datos de seguridad a largo plazo son limitados, y los riesgos potenciales a largo plazo asociados con el uso de voclosporina, deben caracterizarse mejor. El LTAC realizará un estudio de seguridad postautorización para caracterizar y cuantificar mejor el perfil de seguridad de voclosporina y abordar las incertidumbres relativas a la seguridad a largo plazo y, más concretamente, los posibles riesgos de malignidad, neurotoxicidad y nefrotoxicidad. En el contexto de una enfermedad de curso crónico y progresivo, es especialmente relevante disponer de dicha información a largo plazo.

Belimumab ha sido autorizado en la UE en 2021 para el tratamiento de pacientes adultos con nefritis lúpica activa, utilizado en combinación con terapias inmunosupresoras de base. En el ensayo pivotal BLISS-LN<sup>54</sup>, un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que incluyó pacientes adultos con NL clase III, IV (solo o combinado con clase V), o clase V, se comparó belimumab (n=224) frente a placebo (n=224) junto con el tratamiento de base (MMF o CYC, a elección del investigador). La variable principal de dicho ensayo fue la respuesta renal (entendida como aquella que cumple las

siguientes características:  $CPCo \leq 0,7 \text{ mg/mg}$ , un empeoramiento de la  $TFGe < 20\%$  respecto del valor basal o  $TFGe \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , y no utilización de medicación de rescate). A los 2 años de tratamiento, los resultados en dicha variable fueron estadísticamente significativos a favor de belimumab (43,0% vs. 32,3%; OR 1,60,  $p=0,03$ , NNT=9 (IC 95%: 5; 56)).

No se dispone de comparaciones directas publicadas que comparen voclosporina con otros fármacos en NL. Se dispone de dos metanálisis en red que comparan voclosporina con belimumab, y con tacrólimus + MMF o monoterapia con MMF.

En el metanálisis en red publicado como parte del informe del Institute for Clinical and Economic Review<sup>55</sup> (ICER, un organismo estadounidense independiente), se comparó la respuesta completa tras dos años de tratamiento con belimumab (definida en el ensayo pivotal BLISS-NL<sup>32</sup> como  $CPCo \leq 0,7 \text{ mg/mg}$ ,  $TFGe$  no inferior en más de un 20% al valor previo, o  $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , y sin uso de terapia de rescate) con la respuesta completa tras un año de tratamiento con voclosporina (definida como  $CPCo \leq 0,5 \text{ mg/mg}$ ,  $TFGe \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , o empeoramiento de la  $TFGe$  inferior al 20% con respecto al valor basal, no haber recibido medicación de rescate, y no haber recibido más de 10 mg de prednisona (PDN) durante  $\geq 3$  días consecutivos, o durante  $\geq 7$  días en total, durante las semanas 44-52).

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos fármacos en cuanto a la respuesta completa (OR= 1,62 [IC 95%: 0,94; 2,77]). Se ha de considerar que hubo diferencias importantes en los estudios de los dos fármacos en cuanto a las poblaciones de estudio, los tratamientos utilizados de forma concomitante y algunas de las variables ( $p$ , ej. la definición de respuesta completa no fue exactamente igual en ambos ensayos pivotaes). Sin embargo, las diferencias en las características basales de los pacientes tendieron a favorecer a belimumab (menor proteinuria basal, mejor función renal basal y seguimiento más prolongado). No se dispone de todos los detalles de dicho metanálisis en red, ya que forma parte del informe ICER y no ha sido publicado por separado en ninguna revista revisada por pares a fecha de redacción de este informe.

En el metanálisis en red publicado por Lee y Song<sup>56</sup>, se comparó la eficacia y seguridad de voclosporina + MMF, tacrólimus + MMF, y monoterapia con MMF o CYC como tratamiento de inducción de la NL. Se incluyeron estudios que midieran la eficacia y seguridad a los 6 meses de tratamiento. La variable de eficacia utilizada en el metanálisis fue el número de pacientes que alcanzaron remisión renal completa (según la definición utilizada en cada ensayo) a los 6 meses de tratamiento. La variable de seguridad fue el número de pacientes que experimentaron EA graves. Asimismo, se realizó una clasificación según el área bajo la curva acumulada de probabilidad de rango acumulativa (SUCRA).

Tanto con TAC+MMF como con voclosporina+MMF se obtuvieron resultados estadísticamente superiores a los obtenidos en monoterapia con CYC o MMF, respectivamente, en la variable de remisión renal completa.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la variable de eficacia entre TAC+MMF y voclosporina + MMF (OR=1,43 [IC 95%: 0,80; 2,57]). La probabilidad de ser clasificado como el mejor tratamiento en cuanto a eficacia en el SUCRA fue para TAC+MMF, seguido de voclosporina+MMF, y por último del tratamiento con monoterapia.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la variable de seguridad entre voclosporina + MMF, TAC + MMF o monoterapia. El OR entre voclosporina + MMF y TAC+MMF fue 0,55 (IC95%: 0,19; 1,48). La probabilidad de ser clasificado como el mejor tratamiento en cuanto a seguridad en el SUCRA fue para el tratamiento con monoterapia, seguido de voclosporina+ MMF, y por último de TAC + MMF.

Por tanto, con los resultados de este metanálisis, no se podría concluir que el tratamiento con voclosporina+ MMF sea superior o inferior a TAC+MMF en cuanto a remisión renal completa o aparición de EA graves.

Este metanálisis presenta numerosas limitaciones, entre las que destaca la heterogeneidad entre los diseños, las características de los pacientes incluidos (p.ej., en cuanto a raza) y las variables (especialmente en la definición de la variable de eficacia). Asimismo, únicamente se ha evaluado un aspecto de eficacia y otro de seguridad, en lugar de analizarse más variables; y la monoterapia utilizada como comparador no fue la misma en todos los casos, ya que el tratamiento con voclosporina+MMF se comparó frente a MMF, y el tratamiento con TAC+MMF se comparó frente a CYC. Se incluyeron ensayos en los que se dispusiera de resultados tras 6 meses de tratamiento, por lo que no se dispone de información sobre la evolución a largo plazo o la aparición de recaídas. Por otra parte, las clasificaciones SUCRA no tienen en cuenta las diferencias en la magnitud del efecto y no son capaces de tener en cuenta la posibilidad de que las diferencias halladas se deban al azar.

En el ensayo AURORA 1, se excluyeron los pacientes con  $TFGe \leq 45 \text{ mL/min/1,73m}^2$ . Sin embargo, se incluyeron hasta 17 pacientes (9 en el brazo de voclosporina y 8 en el de placebo, que corresponden al 4,8% de los pacientes del ensayo) con un valor de  $TFGe \leq 45 \text{ mL/min/1,73m}^2$ . Según el LTAC, se trató de pacientes que cumplieron el criterio en el cribado, pero cuya  $TFGe$  fue menor a  $45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  en el momento basal; a estos pacientes se les permitió continuar en el ensayo. Todos los pacientes, por tanto, debían tener al menos una medida de  $TFGe > 45 \text{ mL/min/1,73m}^2$  para ser incluidos en el ensayo.

En cuanto a la seguridad en pacientes con  $TFGe$  reducida, la incidencia de EA fue mayor que el placebo (97,5% vs. 87,3%) en aquellos pacientes con  $TFGe < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ . Asimismo, la incidencia de EA graves fue mayor en el subgrupo de sujetos con niveles más

bajos de TFGe basal y viceversa. Por tanto, si bien no disponemos de los datos de seguridad concretos en pacientes con TFGe  $<45$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>, o entre 45 y 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, la incidencia de EA y EA graves tratados con voclosporina podría ser mayor que en pacientes con TFGe  $>60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Según la ficha técnica de voclosporina<sup>28</sup>, no se recomienda su uso en pacientes con TFGe  $<30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>, a menos que el beneficio supere el riesgo, y únicamente se recomienda utilizar voclosporina en pacientes con TFGe entre 30 y  $<45$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> si el beneficio supera al riesgo, por la escasez de datos disponibles. Por su parte, en las fichas técnicas de TAC y CsA se establece que la función renal ha de ser monitorizada con frecuencia, pero no se establecen valores de TFGe concretos para los que no se recomiende usar dichos fármacos<sup>25-30</sup>.

## Conclusión

Voclosporina ha sido autorizado en la UE para el tratamiento de pacientes adultos con NL activa de clase III, IV o V (incluidas las clases mixtas III/V y IV/V) en combinación con MMF.

El ensayo pivotal AURORA 1 fue un ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, multicéntrico, de dos brazos, en el que se administró voclosporina a una dosis de 23,7 mg dos veces al día o un placebo equivalente durante 52 semanas con un tratamiento de fondo de MMF y GC con una pauta de disminución progresiva de dosis. La variable principal, la respuesta renal completa en la semana 52, fue alcanzado por el 40,8% del grupo de voclosporina y el 22,5% del grupo de placebo (OR 2,65 [IC 95%: 1,64; 4,27];  $p < 0,001$ ). El CPCo  $\leq 0,5$  mg/mg fue el único factor estadísticamente significativo en la diferencia observada entre los dos brazos de tratamiento.

Los resultados de las variables secundarias clave (respuesta renal completa en la semana 24, respuesta renal parcial en la semana 24 y en la semana 52, tiempo hasta CPCo  $\leq 0,5$  mg/mg y tiempo hasta una reducción del 50% en el CPCo) fueron asimismo favorables a voclosporina y estadísticamente significativos. Los resultados mencionados se pueden considerar también clínicamente significativos, con una magnitud de la diferencia que se podría considerar moderada, especialmente en cuanto a la reducción de la proteinuria, que a su vez es un factor pronóstico en la evolución del deterioro renal a largo plazo.

Sin embargo, se ha de tener en cuenta que la variable principal utilizada no se ajusta totalmente a las recomendaciones de la EMA en cuanto al valor de TFGe que supone función renal estable y que los resultados favorables obtenidos en la variable principal se deberían fundamentalmente al CPCo  $\leq 0,5$  mg/mg, que fue el único factor estadísticamente significativo dentro de la variable principal. Asimismo, voclosporina se ha ensayado frente a placebo en los principales ensayos clínicos que han llevado a su aprobación. No se dispone de evidencia sobre su uso en monoterapia para la NL, sino que se ha ensayado dentro de esquemas que contienen MMF y GC según un esquema de reducción progresiva de dosis,

por lo que es únicamente en ese marco de tratamiento conjunto en el que puede valorarse su utilización.

Se dispone de evidencia sobre el uso de otros ICN en la NL, especialmente tacrólimus, si bien la calidad de los ensayos es variable; por otra parte, existe cierta experiencia de uso en esta patología. Una consideración importante para el tratamiento de la nefritis lúpica es la seguridad: el uso de TAC o CsA en esta patología está a menudo limitado por el perfil de EA que habitualmente se asocian a este grupo terapéutico, al que pertenece también voclosporina, especialmente a nivel renal

No se dispone de comparaciones directas publicadas que comparen voclosporina con otros fármacos en NL. Las comparaciones indirectas publicadas a fecha de redacción de este informe no permiten establecer la superioridad o inferioridad de voclosporina frente a otras alternativas en esta indicación, debido a la falta de significación estadística de los resultados obtenidos.

Con los datos disponibles en el momento de redacción de este informe, voclosporina (dentro de un esquema combinado con micofenolato de mofetilo, y glucocorticoides según una pauta de reducción progresiva de dosis si se precisan) sería una opción de tratamiento en pacientes adultos con NL de clase III, IV o V (incluidas las clases mixtas III/V y IV/V), con evidencia documentada de actividad de la enfermedad, y con al menos una medida de TFGe basal  $>45$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, en los que se considere necesario el uso de un ICN. A falta de datos comparativos directos de eficacia y seguridad con tacrólimus, teniendo en cuenta que los datos comparativos indirectos no permiten establecer la superioridad o inferioridad de voclosporina frente a tacrólimus, y dada la mayor experiencia de uso con tacrólimus, voclosporina sería una opción cuando tacrólimus no se considere adecuado por la aparición de contraindicaciones, intolerancia o falta de eficacia.

Se dispone de datos limitados sobre el uso de voclosporina en pacientes con una TFGe basal entre 30-45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. En estos pacientes, voclosporina sería una opción de tratamiento únicamente en caso de que no se pudieran utilizar otros tratamientos para la NL.

No se ha estudiado en pacientes con TFGe  $<30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. La duración del tratamiento con voclosporina será variable en función de la evolución clínica. Por el momento, no se dispone de datos más allá de los 3 años de tratamiento.

Los pacientes en tratamiento con CYC fueron excluidos del ensayo pivotal, por lo que no se dispone de evidencia sobre la eficacia de voclosporina en combinación con CYC. Voclosporina no se ha estudiado en pacientes mayores de 75 años, y se dispone de escasa evidencia en pacientes entre 65 y 74 años, por lo que no se pueden establecer conclusiones sólidas en estos grupos etarios.



La administración concomitante de voclosporina con inhibidores potentes del CYP3A4 está contraindicada, y no se recomienda la administración junto con inductores moderados o potentes del CYP3A4. Se debe ajustar la dosis de voclosporina según las indicaciones de ficha técnica en pacientes tratados con inhibidores moderados del CYP3A4.

No existen datos clínicos sobre el uso en embarazo o lactancia. No se recomienda su uso durante el embarazo. Por el momento, no se dispone de datos suficientes para valorar la eficacia y seguridad del tratamiento conjunto con voclosporina y belimumab en pacientes con NL.

## Grupo de expertos

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Nefrología (SEN), la Fundación Española de Reumatología (FER), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación para la Lucha Contra las Enfermedades del Riñón (ALCER), la Federación Española de Lupus (FELUPUS), la Liga Reumatológica Española (LIRE), la Liga Reumatologica Catalana (LIRECAT), Liga Reumatológica Galega (LiReGa), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

### TABLAS<sup>1,35</sup>

**Tabla 1.** Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares							
Nombre	Voclosporina <sup>35</sup>	Azatioprina <sup>57,58</sup>	Belimumab <sup>59, 60</sup>	Ciclofosfamida <sup>61</sup>	Ciclosporina <sup>26</sup>	Rituximab <sup>31</sup>	Tacrólimus <sup>27,28,29,30</sup>
<b>Presentación</b>	Cápsulas blandas 7,9 mg	Comprimidos recubiertos con película 50, 75 mg y 100 mg	Solución inyectable en pluma precargada 200 mg Solución inyectable en jeringa precargada 200 mg Polvo para concentrado para solución para perfusión 120 y 400 mg	Polvo para solución inyectable y para perfusión 200 y 1000 mg	Cápsulas blandas 25, 50 y 100 mg	Concentrado para solución para perfusión 500 y 1000 mg	Cápsulas duras de liberación prolongada 0,5, 1,3 y 5 mg Cápsulas duras 0,5, 1 y 5 mg Comprimidos de liberación prolongada 0,75, 1 y 4 mg Granulado para suspensión oral 0,2 y 1 mg
<b>Posología</b>	23,7 mg (tres cápsulas blandas de 7,9 mg) dos veces al día.	2 mg/kg/día	Perfusión IV: la dosis recomendada es 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas. Vía SC: Paciente que inician el tratamiento con belimumab: 400 mg una vez a la semana durante 4 semanas, y 200 mg/semana a partir de entonces. Pacientes que continúan el tratamiento: 200 mg/semana.	Dosis bajas: 500 mg/2 semanas, 6 dosis Dosis altas: 0,5-0,75 g/m <sup>2</sup> /mes durante 6 meses	En sd. nefrótico: 5 mg/kg Según monitorización de las concentraciones de fármaco en sangre	1000 mg/2 semanas. Dos dosis.	Según monitorización de las concentraciones de fármaco en sangre

<p><b>Indicación aprobada en FT o no</b></p>	<p>Tratamiento de pacientes adultos con nefritis lúpica activa de clase III, IV o V (incluidas las clases mixtas III/V y IV/V) en combinación con micofenolato de mofetilo.</p>	<p>No. Está indicado en las formas graves de enfermedades inmunitarias tal como LES</p>	<p>En combinación con terapias inmunosupresoras de base para el tratamiento de pacientes adultos con nefritis lúpica activa. También tiene indicación en LES.</p>	<p>En enfermedades autoinmunes, incluyendo formas progresivas graves del LES (nefritis lúpica).</p>	<p>No. Dispone de indicación en síndrome nefrótico esteroide-dependiente y esteroide-resistente, debido a enfermedades glomerulares primarias tales como nefropatía de cambios mínimos, glomerulosclerosis focal y segmentaria o glomerulonefritis membranosa.</p>	<p>No. Indicación en otras enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, GPA, PAM, pénfigo vulgar)</p>	<p>No. Sólo indicación en trasplante.</p>
<p><b>Efectos adversos</b></p>	<p>Muy frecuentes: tasa de filtración glomerular disminuida, hipertensión, infecciones del tracto respiratorio superior, anemia, cefalea, tos, diarrea, dolor abdominal.</p> <p>Frecuentes: influenza, herpes zóster, gastroenteritis, infección del tracto urinario, hipercalcemia, apetito disminuido, náuseas, hiperplasia gingival, dispepsia, alopecia, hipertricosis, enfermedad renal aguda, lesión renal aguda.</p> <p>Las reacciones adversas graves notificadas más frecuentemente con el uso de voclosporina fueron las infecciones (10,1 %), la lesión renal aguda (3 %) y la hipertensión (1,9 %).</p>	<p>Muy frecuentes: infecciones asociadas a neutropenia, depresión de la médula ósea, leucopenia.</p> <p>Frecuentes: trombocitopenia, náuseas y anorexia con vómitos ocasionales.</p> <p>Las reacciones adversas graves notificadas más frecuentemente con el uso de azatioprina son las relacionadas con la depresión de la médula ósea (leucopenia, trombocitopenia y anemia).</p>	<p>Muy frecuentes: infecciones bacterianas, (como bronquitis e infección del tracto urinario), diarrea, náuseas.</p> <p>Frecuentes: gastroenteritis vírica, faringitis, nasofaringitis, infección vírica del tracto respiratorio superior, leucopenia, reacciones de hipersensibilidad, depresión, migraña, reacción local en el lugar de inyección, dolor en las extremidades, reacciones sistémicas relacionadas con la perfusión o inyección, pirexia.</p>	<p>Muy frecuentes: mielosupresión, leucopenia, neutropenia, náuseas, vómitos, cistitis, microhematuria, alopecia, fiebre.</p> <p>Frecuentes: fiebre neutropénica, cistitis hemorrágica, macrohematuria, calvicie, infecciones, escalofríos, astenia, fatiga, malestar, mucositis, alteración de la espermatogénesis.</p>	<p>Muy frecuentes: hiperlipidemia, temblor, cefalea, hipertensión, hirsutismo, disfunción renal.</p> <p>Frecuentes: leucopenia, hiperglucemia, anorexia, hiperuricemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia, convulsiones, parestesia, rubor, náuseas, vómitos, malestar/dolor abdominal, diarrea, hiperplasia gingival, úlcera péptica, función hepática anormal, acné, hipertricosis, mialgia, calambres musculares, pirexia, fatiga.</p>	<p>Muy frecuentes: infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, reacciones relacionadas con la perfusión, cefalea, disminución de los niveles de IgM.</p> <p>Frecuentes: bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, tiña del pie, neutropenia, hipercolesterolemia, depresión, ansiedad, parestesia, migraña, mareos, ciática, dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor en la parte superior del abdomen, alopecia, artralgia / dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis, disminución de los niveles de IgC.</p>	<p>Muy frecuentes: diabetes mellitus, hiperglucemia, hiperpotasemia, insomnio, cefalea, temblor, hipertensión, diarrea, náuseas, deterioro renal, pruebas de función hepática anormales</p> <p>Frecuentes: anemia, trombocitopenia, leucopenia, análisis eritrocitario anormal, leucocitosis, acidosis metabólica, hiponatremia, hiperuricemia, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipocalcemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, confusión y desorientación, depresión, síntomas de ansiedad, alucinaciones, convulsiones, mareo, parestesias, alteraciones oculares, alteraciones isquémicas de las arterias coronarias, taquicardia, acontecimientos tromboembólicos e isquémicos, trastornos vasculares hipotensivos, disnea, derrame pleural, vómitos, trastornos inflamatorios gastrointestinales, estomatitis y úlceras, estreñimiento, deposiciones blandas, trastornos de los conductos biliares, hepatitis, alopecia, acné, artralgia, insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, nefropatía tóxica, necrosis tubular renal, oliguria, trastornos febriles, dolor, edema, peso aumentado</p>

<p><b>Utilización de recursos*</b></p>	<p>Administración oral, en domicilio.</p> <p>Las cápsulas blandas se deben tragar enteras con o sin alimentos.</p>	<p>Administración oral, en domicilio.</p> <p>Se recomienda administrar durante las comidas para evitar molestias gastrointestinales.</p> <p>Debe evitarse dividir los comprimidos. Si resulta necesario, debe evitarse el contacto con la piel y la inhalación de las partículas.</p>	<p>Vía IV y subcutánea.</p> <p>El profesional sanitario debe proporcionar una formación adecuada en técnica subcutánea y en el conocimiento de los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad.</p> <p>Una vez que el profesional sanitario lo determine, el paciente o cuidador podrán administrar belimumab ellos mismos.</p>	<p>Perfusión IV, en hospital de día</p>	<p>Administración oral, en domicilio.</p> <p>Se recomienda administrar con una pauta consistente en cuanto al momento del día y en cuanto a la relación con las comidas.</p>	<p>Perfusión IV, en hospital de día.</p> <p>Se debe administrar bajo la estrecha supervisión de un profesional sanitario con experiencia, y en un entorno que disponga de un equipo completo de reanimación. Se debe administrar premedicación consistente en un antipirético y un antihistamínico, p. ej., paracetamol y difenhidramina</p> <p>La velocidad de perfusión se debe ajustar a las indicaciones de ficha técnica.</p>	<p>Administración oral, en domicilio.</p> <p>Debe administrarse generalmente con el estómago vacío o al menos 1 hora antes o 2-3 horas después de una comida.</p> <p>Las cápsulas de liberación prolongada deben tragarse enteras.</p>
<p><b>Conveniencia**</b></p>			<p>La primera dosis de belimumab debe administrarse en un entorno que disponga de suficientes recursos para el manejo inmediato de las reacciones de hipersensibilidad. Los pacientes deben continuar bajo supervisión médica durante durante varias horas, al menos tras la administración de las 2 primeras perfusiones.</p> <p>Antes de la perfusión puede administrarse premedicación (antihistamínico, acompañado o no de un antipirético).</p>	<p>La duración de la infusión puede variar entre 30 minutos y 2 horas, dependiendo del volumen.</p>			

<p><b>Otras características diferenciales</b></p>	<p>Contraindicado con inhibidores potentes de CYP3A4.</p> <p>No se recomienda con inductores moderados o potentes de CYP3A4</p> <p>Este medicamento puede contener trazas de lecitina de soja. Los pacientes que hayan experimentado reacciones anafilácticas a la soja o al cacahuete, no deben utilizar este medicamento.</p> <p>Este medicamento contiene 28,7 mg de sorbitol en cada cápsula blanda. Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta. El contenido de sorbitol en los medicamentos por vía oral puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos por vía oral que se administren de forma concomitante.</p>			<p>Contraindicado en pacientes con infecciones activas, con disfunción grave de la médula ósea, con inflamación de la vejiga (cistitis) y obstrucciones urinarias, con toxicidad urotelial aguda por la quimioterapia citotóxica o radioterapia, y en embarazo y lactancia.</p>	<p>Antes de iniciar el tratamiento se debe establecer un nivel basal de la TFGe.</p> <p>Debido a su potencial nefrotóxico, se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal.</p> <p>Se debe reducir la dosis en un 25-50% si la TFGe disminuye en más del 25% por debajo del nivel basal en más de una determinación. Si el descenso del TFGe está por encima del 35%, se debe considerar una reducción posterior. Estas recomendaciones son válidas incluso si los valores de los pacientes todavía se encuentran dentro del intervalo normal. Si la reducción de dosis no consigue mejorar la TFGe en un mes, se debe interrumpir el tratamiento.</p> <p>Es necesario monitorizar con regularidad la presión sanguínea.</p> <p>La monitorización ocasional de los niveles de ciclosporina en sangre puede ser relevante</p>	<p>Contraindicado en Infecciones graves y en pacientes en un estado inmunocomprometido grave</p>	<p>Debido al potencial efecto nefrotóxico, se recomienda vigilar cuidadosamente la función renal (incluyendo determinaciones seriadas de la concentración de la creatinina sérica, el cálculo del aclaramiento de la creatinina y la vigilancia de la diuresis)</p> <p>Contraindicado si hipersensibilidad a macrólidos.</p> <p>Se recomienda la monitorización frecuente de la concentración mínima, seguida de una monitorización periódica durante el tratamiento de mantenimiento.</p> <p>Los inhibidores o inductores del CYP3A4 solo se deben administrar de manera simultánea con tacrólimus después de consultar con un especialista, debido a la posibilidad de interacciones medicamentosas que produzcan reacciones adversas graves.</p> <p>Evitar el uso de hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) u otros medicamentos a base de plantas</p>
---	---	--	--	---	---	--	---

Se incluye un extracto de los EA incluidos en FT de cada medicamento. Para ver el perfil completo de EA, acudir a FT. Debido a que algunos de ellos disponen de indicación para múltiples patologías, incluyendo esquemas con dosis altas para enfermedades oncohematológicas, los EA o sus frecuencias pueden no ser representativos del uso en NL. En el caso de rituximab, se exponen los EA observados en pacientes con artritis reumatoide.

**Tabla 2.** Ajustes recomendados de la dosis según la TFG<sup>27</sup>

<b>Disminución confirmada de la TFGe con respecto al valor inicial<sup>1</sup></b>	<b>Recomendación</b>
≥ 30 % de reducción	Suspender la administración de voclosporina. Reiniciar el tratamiento tras la recuperación de la TFGe con una dosis de 7,9 mg (1 cápsula) dos veces al día y aumentar la dosis según la tolerabilidad de la función renal.
> 20 % y < 30 % de reducción	Reducir la dosis de voclosporina en 7,9 mg (1 cápsula) dos veces al día. Volver a hacer la prueba en dos semanas; si la disminución de la TFGe no se ha recuperado, volver a reducir la dosis en 7,9 mg (una cápsula) dos veces al día.
≤ 20 % de reducción	Mantener la dosis actual y supervisar.

<sup>1</sup> Si la TFGe sigue siendo ≥ 60 ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup> no es necesario adoptar medidas.

**Tabla 3.** Pauta de descenso de la dosis de GC en el ensayo AURORA 1.

	Subjects <45 kg	Subjects ≥45 kg	In Case of Prior IV Steroids During Screening (Pre-randomization)
Weeks 1-2 <sup>(1)</sup>			
Days 1-2 <sup>(2)</sup>	0.25 g (IV)	0.5 g (IV)	1 g minus prior IV steroids mg or (0.5 g minus prior IV steroids mg for subjects who weigh <45 kg) <sup>(3)</sup>
Days 3-13	20 mg (oral)	25 mg (oral)	
Week 2 (Day 14)	15 mg (oral)	20 mg (oral)	
Week 4 (Day 28)	10 mg (oral)	15 mg (oral)	
Week 6 (Day 42) <sup>(4)</sup>	10 mg (oral)	10 mg (oral)	
Week 8 (Day 56)	5 mg (oral)	5 mg (oral)	
Week 12 (Day 84)	5 mg (oral)	5 mg (oral)	
Week 16 (Day 112)	2.5 mg (oral)	2.5 mg (oral)	

1 Day 0-13: Oral steroids dosed according to subject weight and then tapered beginning at Day 14.

2 Oral corticosteroids may be commenced on Days 1 or 2 if corticosteroids are administered during screening.

3 It is recognized that dosing with IV methylprednisolone as described in Section 7.2.2.2, **Corticosteroids** may not be in the subject's best interest if they have already received therapy within the 3 months prior to screening. In this case, the Investigator may be permitted to omit the administration of further IV methylprednisolone but only after discussion with the Medical Monitor.

4 Week 6 is not a scheduled study visit, a phone call can be performed to decide further tapering for subjects.



**Tabla 4.** Componentes y puntuación de la escala SELENA-SLEDAI

Puntuación	SLEDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir l. renal y fármacos
8		Sdme orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos..
8		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoideos, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8		Alt. Pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulosos.
4		Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	> 0.5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4		Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		Ulceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Ulceras bucales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2		Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2		Anti DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1		Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm3.
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm3. Excluir fármacos.
<b>PUNTUACION TOTAL</b>		<i>Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.</i>	

**Tabla 5 y 6.** Características basales de los pacientes incluidos en el ensayo AURORA 1.

Parameter	Placebo (N = 178)	Voclosporin (N = 179)	Overall (N = 357)
<b>Age at time of consent (years)</b>			
Mean (SD)	33.6 (11.00)	32.8 (10.93)	33.2 (10.96)
Median	31.5	31.0	31.0
Min, Max	18, 72	18, 62	18, 72
<b>Sex, n (%)</b>			
Female	152 ( 85.4)	161 ( 89.9)	313 ( 87.7)
Male	26 ( 14.6)	18 ( 10.1)	44 ( 12.3)
<b>Ethnicity, n (%)</b>			
Hispanic or Latino	59 ( 33.1)	57 ( 31.8)	116 ( 32.5)
Not Hispanic or Latino	118 ( 66.3)	122 ( 68.2)	240 ( 67.2)
Unknown	1 ( 0.6)	0	1 ( 0.3)
<b>Race, n (%)</b>			
White	61 ( 34.3)	68 ( 38.0)	129 ( 36.1)
Black or African American	13 ( 7.3)	21 ( 11.7)	34 ( 9.5)
American Indian or Alaska Native	4 ( 2.2)	0	4 ( 1.1)
Asian	56 ( 31.5)	53 ( 29.6)	109 ( 30.5)
Multiple Race	1 ( 0.6)	0	1 ( 0.3)
Other	43 ( 24.2)	37 ( 20.7)	80 ( 22.4)
<b>Height (cm)</b>			
Mean (SD)	162.04 (8.661)	161.13 (8.687)	161.58 (8.674)
Median	160.95	160.50	160.90
Min, Max	126.0, 188.0	141.0, 193.0	126.0, 193.0
<b>Weight (kg)</b>			
Mean (SD)	66.55 (16.113)	66.49 (17.074)	66.52 (16.578)
Median	63.50	64.60	64.10
Min, Max	36.0, 138.2	36.0, 142.0	36.0, 142.0
<b>Weight Category, n (%)</b>			
<45 kg	11 ( 6.2)	10 ( 5.6)	21 ( 5.9)
≥45 kg	167 ( 93.8)	169 ( 94.4)	336 ( 94.1)

Parameter	Placebo (N = 178)	Voclosporin (N = 179)	Overall (N = 357)
<b>KIDNEY BIOPSY CLASS*, n (%)</b>			
Pure CLASS III	29 ( 16.3)	18 ( 10.1)	47 ( 13.2)
Pure CLASS IV	77 ( 43.3)	91 ( 50.8)	168 ( 47.1)
Pure CLASS V	25 ( 14.0)	25 ( 14.0)	50 ( 14.0)
CLASS II and CLASS V Only	1 ( 0.6)	0	1 ( 0.3)
CLASS III and CLASS V Only	20 ( 11.2)	24 ( 13.4)	44 ( 12.3)
CLASS IV and CLASS V Only	26 ( 14.6)	19 ( 10.6)	45 ( 12.6)
<b>UPCR (mg/mg)</b>			
n	178	178	356
Mean (SD)	3.87 (2.363)	4.14 (2.711)	4.00 (2.543)
Median	3.13	3.36	3.22
Min, Max	0.79, 14.47	0.22, 15.01	0.22, 15.01
<b>eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>			
n	178	178	356
Mean (SD)	90.4 (28.97)	92.1 (30.60)	91.2 (29.77)
Median	97.0	91.0	93.5
Min, Max	25, 140	39, 168	25, 168

\* Kidney biopsy class summarized for 177/179 voclosporin patients. Of the remaining 2 subjects, one was Class III/Class IV mix, one was mixed Class III

Notes: Baseline UPCR is defined as the average of the latest 2 pre-randomization values.  
 One subject in the voclosporin arm who withdrew prior to receiving treatment had only a single UPCR and eGFR value recorded and was not included in the baseline summary statistics.

Notes: Asian race includes Asian Indian, Chinese, Filipino, Japanese, Korean, Vietnamese and Other Asian.  
 Other race includes mixed races.

**Tabla 7.** Principales resultados de eficacia del ensayo AURORA 1

Variable evaluada en el estudio	Voclosporina (n=179)	Placebo (n=178)	OR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
<b>Variable principal</b>					
<b>Respuesta renal completa en la semana 52</b> n (%)	73 (40,8%)	40 (22,5%)	2,65 (1,64; 4,27)	< 0,001	5 (4;11)
<b>Resultados secundarios de interés</b>					
<b>Respuesta renal completa en la semana 24</b> n (%)	58 (32,4%)	35 (19,7%)	2,23 (1,34; 3,72)	0,002	8 (5; 27)
<b>Respuesta renal parcial en la semana 24</b> n (%)	126 (70,4%)	89 (50,0%)	2,43 (1,56; 3,79)	< 0,001	5 (3; 10)
<b>Respuesta renal parcial en la semana 52</b> n (%)	125 (69,8%)	92 (51,7%)	2,26 (1,45; 3,51)	< 0,001	6 (4; 12)

**Tabla 8.** Principales resultados del análisis de supervivencia del ensayo AURORA 1

	<b>Voclosporina (n=179)</b>	<b>Placebo (n=178)</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Tiempo (días) hasta CPCo <math>\leq 0,5</math> mg/mg Mediana (IC95%)</b>	169 (141; 214)	372 (295; NC)	2,02 (1,51; 2,70)	<0,001
<b>Tiempo (días) hasta reducción del 50% en CPCo Mediana (IC95%)</b>	29 (29;32)	63 (57;87)	2,05 (1,62; 2,60)	<0,001
NC= no calculado				

FIGURAS<sup>1,28</sup>

Figura 1. Diseño del ensayo AURORA 1

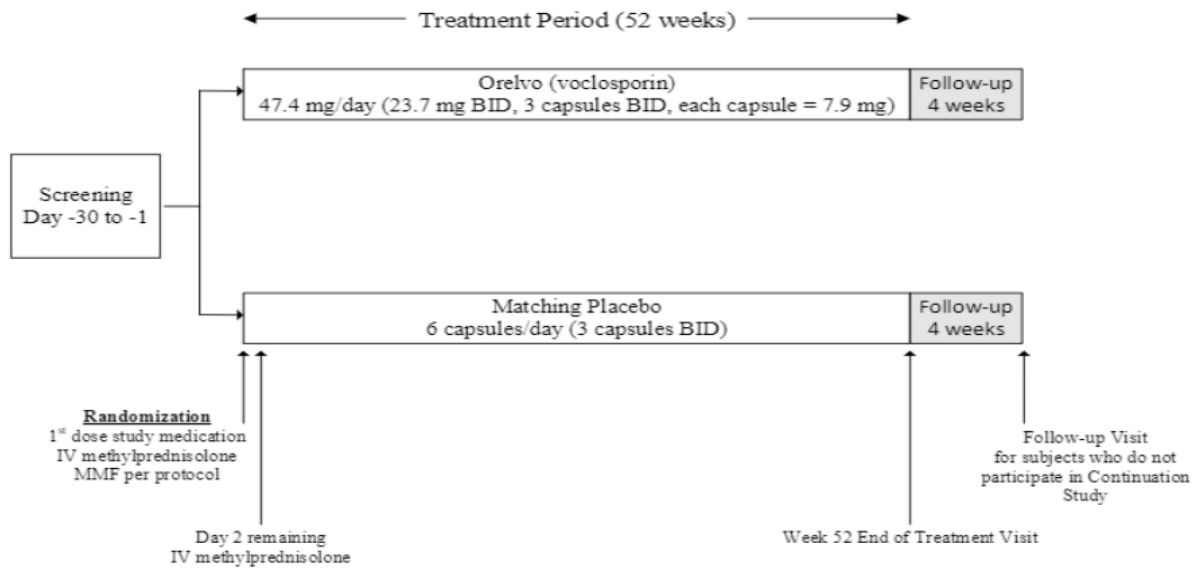
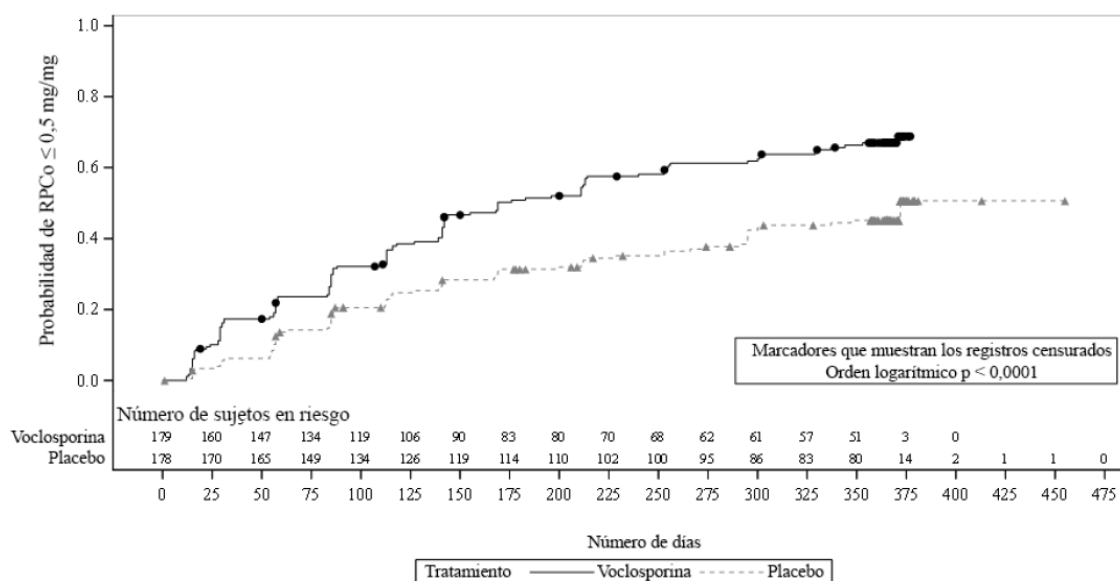
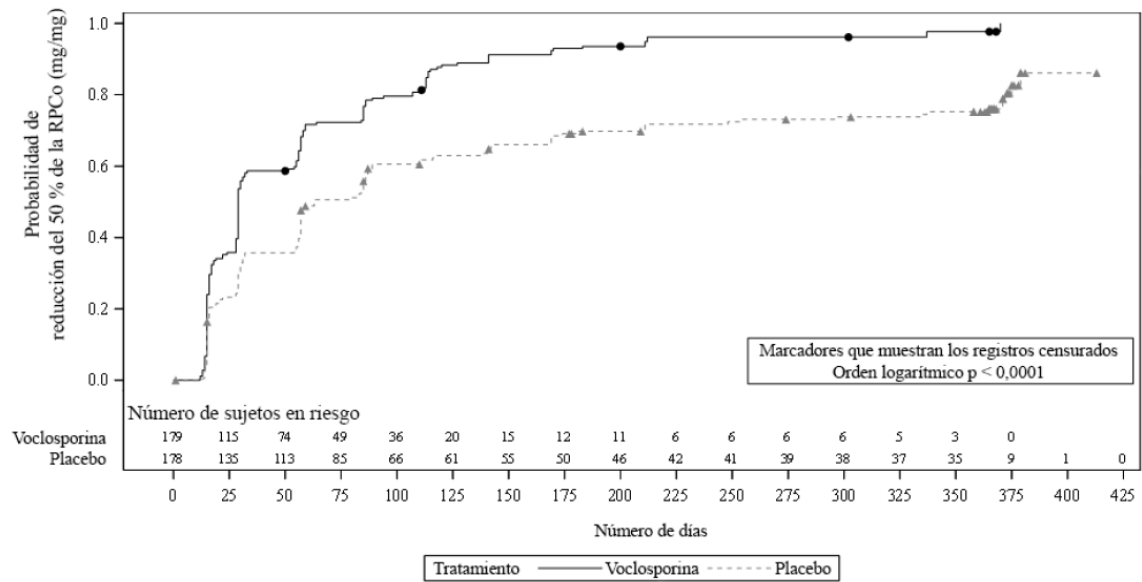


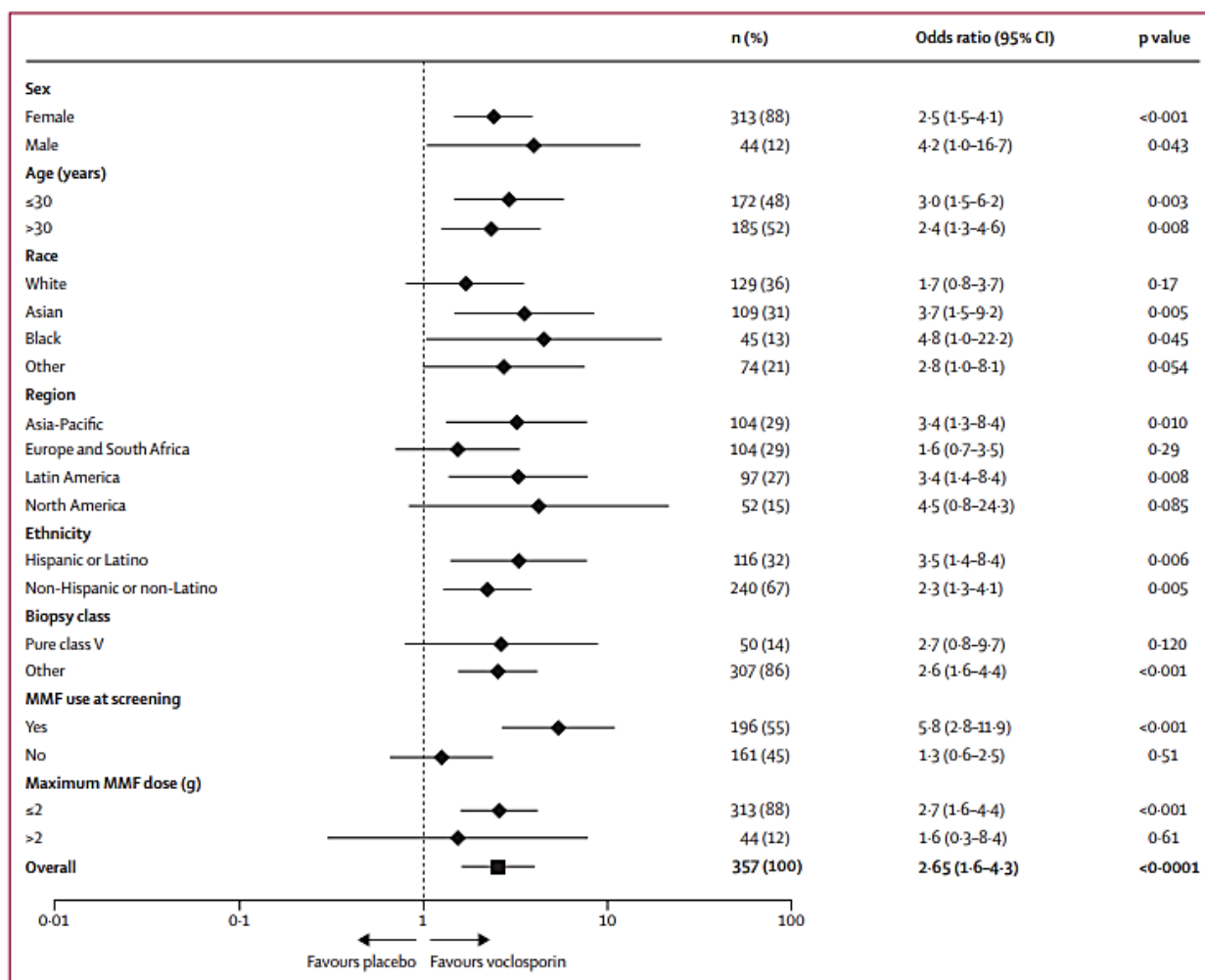
Figura 2. Curva de Kaplan-Meier del tiempo (días) hasta alcanzar  $CPCo \leq 0,5$  mg/mg en el ensayo AURORA 1.



**Figura 3.** Curva de Kaplan-Meier del tiempo (días) hasta alcanzar 50% del CPCo en el ensayo AURORA 1.



**Figura 4.** Figura 4. Análisis de subgrupos de los resultados de la variable principal (respuesta renal completa) a las 52 semanas en el ensayo AURORA 1.



## Referencias

1. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Lupkynis (voclosporin) (EMA/681286/2022). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lupkynis-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lupkynis-epar-public-assessment-report_en.pdf) [última consulta: 31/08/2023].
2. Calvo Alén, J., Cuadrado Lozano, M. J., Freire González, M. M., Martínez-Taboada, V. M., Muñoz Fernández, S., Úcar Angulo, E., et al. Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas, 1ª ed. Sociedad Española de Reumatología 2014. ISBN (edición electrónica): 978-84-9022-858-6.
3. Hanly, J. G., O'Keefe, A. G., Su, L., Urowitz, M. B., Romero-Diaz, J., Gordon, C., et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(2); 252-262.
4. Rafael-Vidal, C., Altabás, I., Pérez, N., Mourino Rodríguez, C., Pego-Reigosa, J. M., García, S. Calcineurin and systemic lupus erythematosus: the rationale for using calcineurin inhibitors in the treatment of lupus nephritis. *Int J Mol Sci* 2021; 22(3),1263.
5. Bajema, I. M., Wilhelmus, S., Alpers, C. E., Bruijn, J. A., Colvin, R. B., Cook, H. T., et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int* 2018; 93(4); 789-796.
6. Wang, H., Ren, Y., Chang, J., Gu, L., Sun, L-Y. A systematic review and meta-analysis of prevalence of biopsy-proven lupus nephritis. *Arch Rheumatol* 2018; 33:17-25.
7. Gasparotto, M., Gatto, M., Binda, V., Doria, A., Moroni, G. Lupus nephritis: clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59(Supplement\_5), v39-v51.
8. Yap, D.Y., Yung, S., Chan, T.M. Lupus nephritis: An update on treatments and pathogenesis. *Nephrology (Carlton)* 2018;23(Suppl 4):80-83.
9. Anders, H.J., Rovin, B. A pathophysiology-based approach to the diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Kidney Int* 2016; 90(3):493-501.
10. Mahajan, A., Amelio, J., Gairy, K., Kaur, G., Levy, R. A., Roth, D., et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus* 2020; 29(9), 1011-1020.
11. Almaani, S., Meara, A., Rovin, B. H. Update on lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(5); 825-835.
12. Costenbader, K. H., Desai, A., Alarcón, G. S., Hiraki, L. T., Shaykevich, T., Brookhart, M. A., et al. Trends in the incidence, demographics, and outcomes of end-stage renal disease due to lupus nephritis in the US from 1995 to 2006. *Arthritis Rheum* 2011;63(6), 1681-1688.
13. Tektonidou, M. G., Dasgupta, A., Ward, M. M. Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971-2015: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2016; 68(6), 1432-1441.
14. Yap, D. Y., Tang, C. S., Ma, M. K., Lam, M. F., Chan, T. M. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(8), 3248-3254.
15. Costenbader, K. H., Desai, A., Alarcón, G. S., Hiraki, L. T., Shaykevich, T., Brookhart, M. A., et al. Trends in the incidence, demographics, and outcomes of end-stage renal disease due to lupus nephritis in the US from 1995 to 2006. *Arthritis Rheum* 2011;63(6), 1681-1688.
16. Chen, Y.E., Korbet, S.M., Katz, R.S., Schwartz, M.M., Lewis, E.J. et al. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(1); 46-53.



17. Tamirou, F., Lauwerys, B. R., Dall'Era, M., Mackay, M., Rovin, B., Cervera, R., et al. A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus Sci Med* 2015; 2(1); e000123.
18. Patel, M., Clarke, A. M., Bruce, I. N., Symmons, D. P. M. The prevalence and incidence of biopsy-proven lupus nephritis in the UK: evidence of an ethnic gradient. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9); 2963-2969.
19. Eilertsen, G. Ø., Fismen, S., Hanssen, T. A., Nossent, J. C. Decreased incidence of lupus nephritis in northern Norway is linked to increased use of antihypertensive and anticoagulant therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(2); 620-627.
20. Hermansen, M. L. F., Lindhardsen, J., Torp-Pedersen, C., Faurschou, M., Jacobsen, S. Incidence of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis in Denmark: a nationwide cohort study. *J Rheumatol* 2016; 43(7); 1335-1339.
21. Enfrein, A., Pirson, V., Le Guern, V., Karras, A., Tamirou, F., Costedoat-Chalumeau, N., et al. Worse long-term renal outcome of lupus nephritis patients of African descent living in Europe. *RMD open* 2022; 8(2); e002386.
22. Contreras, G., Lenz, O., Pardo, V., Borja, E., Cely, C., Iqbal, K., et al. Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis. *Kidney Int* 2006; 69(10); 1846-1851.
23. Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Cheema, K., Anders, H. J., Aringer, M., Bajema, I., et al. 2019 update of the joint European League against rheumatism and European renal Association-European dialysis and transplant association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(6), 713-723.
24. Rovin, B. H., Adler, S. G., Barratt, J., Bridoux, F., Burdge, K. A., Chan, T. M., et al. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. Chapter 10: Lupus nephritis. *Kidney Int* 2021; 100(4); S1-S276.
25. Ficha técnica Sandimmun neoral (ciclosporina) cápsulas blandas. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60318/FT\\_60318.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60318/FT_60318.html) [última consulta: 31/08/2023].
26. Ficha técnica Ciqorin (ciclosporina) cápsulas blandas. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78332/FT\\_78332.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78332/FT_78332.html) [última consulta: 31/08/2023].
27. Ficha técnica Advagraf (tacrólimus) cápsulas duras de liberación prolongada. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07387014/FT\\_07387014.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07387014/FT_07387014.html) [última consulta: 31/08/2023].
28. Ficha técnica Envarsus (tacrólimus) comprimidos de liberación prolongada. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114935001/FT\\_114935001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114935001/FT_114935001.html) [última consulta: 31/08/2023].
29. Ficha técnica Modigraf (tacrólimus) granulado para suspensión oral. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09523001/FT\\_09523001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09523001/FT_09523001.html) [última consulta: 31/08/2023].
30. Ficha técnica Prograf (tacrólimus) cápsulas duras. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61006/FT\\_61006.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61006/FT_61006.html) [última consulta: 31/08/2023].
31. Ficha técnica Mabthera (rituximab) concentrado para solución para perfusión. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/98067002/FT\\_98067002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/98067002/FT_98067002.html) [última consulta: 31/08/2023].
32. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report-Variation. Benlysta (Procedure No. EMEA/H/C/002015/II/0080) (EMA/CHMP/548269/2020). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/benlysta-h-c-2015-ii-0080-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/benlysta-h-c-2015-ii-0080-epar-assessment-report-variation_en.pdf) [última consulta: 31/08/2023].
33. Lei, Y., Loutan, J., Anders, H. J. B-cell depletion or belimumab or voclosporin for lupus nephritis?. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2021; 30(2); 237-244.

34. Menez, S. P., El Essawy, B., Atta, M. G. Lupus nephritis: current treatment paradigm and unmet needs. *Rev Recent Clin Trials* 2018; 13(2); 105-113.
35. Ficha técnica de Lupkynis (voclosporina) cápsulas blandas. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1221678001/FT\\_1221678001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1221678001/FT_1221678001.pdf) [última consulta: 31/08/2023].
36. Rovin, B. H., Teng, Y. K. O., Ginzler, E. M., Arriens, C., Caster, D. J., Romero-Díaz, J., et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397(10289); 2070-2080.
37. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Aurinia Renal Assessments 2: Aurinia Renal Response in Lupus With Voclosporin (AURORA 2) (NCT03597464). Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03597464> [última consulta: 31/08/2023].
38. Saxena, A., Ginzler, E.M., Gibson, K., Satirapoj, B., Zuta Santillán, A.E., Levchenko, O., et al. Safety and efficacy of long-term voclosporin treatment for lupus nephritis in the Phase 3 AURORA 2 clinical trial. *Arthritis Rheumatol.* 2023 Jul 19. DOI: 10.1002/art.42657 [en prensa].
39. Ware, J.E., Sherbourne, C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473-83.
40. Jolly, M., Pickard, A.S., Block, J.A., Kumar, R.B., Mikolaitis, R.A., Wilke, C.T., et al. Disease-Specific Patient Reported Outcome Tools for Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 42: 56-65.
41. Bombardier, C., Gladman, D. D., Urowitz, M. B., Caron, D., Chang, C. H., Austin, A., et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35(6), 630-640.
42. Gil-Sierra, M.D., Fénix-Caballero, S., Abdel Kader-Martin, L., Fraga-Fuentes, M.D., Sánchez-Hidalgo, M., Alarcón de la Lastra-Romero, C., et al. Checklist for clinical applicability of subgroup analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2020 Jun;45(3):530-538.
43. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis (EMA/CHMP/51230/2013 corr). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-systemic-lupus-erythematosus-lupus\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-systemic-lupus-erythematosus-lupus_en.pdf) [última consulta: 31/08/2023].
44. National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance (TA882). Voclosporin with mycophenolate mofetil for treating lupus nephritis. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta882> [última consulta: 31/08/2023]
45. Haute Autorité de Santé. Avis sur les médicaments. Lupkynis (voclosporine). Disponible en: [https://has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20114\\_LUPKYNIS\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT20114.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20114_LUPKYNIS_PIC_INS_AvisDef_CT20114.pdf) [última consulta: 31/08/2023].
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzfassung der Nutzenbewertung. Dossierbewertung A23-16. Voclosporin (Lupusnephritis). Disponible en: [https://www.iqwig.de/download/a23-16\\_voclosporin\\_kurzfassung\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_vi-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-16_voclosporin_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_vi-0.pdf) [última consulta: 31/08/2023].
47. Fridericia, L.S. The duration of systole in an electrocardiogram in normal humans and in patients with heart disease. 1920. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003; 8(4); 343-351.
48. Rojas-Rivera, J. E., García-Carro, C., Ávila, A. I., Espino, M., Espinosa, M., Fernández-Juárez, G., et al. Consensus document of the Spanish Group for the Study of the Glomerular Diseases (GLOSEN) for the diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Nefrología (Engl Ed.)*. 2023; 43(1):6-47.
49. Liu, Z., Zhang, H., Liu, Z., Xing, C., Fu, P., Ni, Z., et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2015;162: 18-26.

50. Sakai, R., Kurasawa, T., Nishi, E., Kondo, T., Okada, Y., Shibata, A., et al. Efficacy and safety of multitarget therapy with cyclophosphamide and tacrolimus for lupus nephritis: a prospective, single-arm, single-centre, open label pilot study in Japan. *Lupus* 2018; 27(2), 273-282.
51. Yang, T.H., Wu, T.H., Chang, Y.L., Liao, H.T., Hsu, C.C., Tsai, C.Y., et al. Cyclosporine for the treatment of lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol* 2018; 89:277-285.
52. Mok, C.C., Ying, K.Y., Yim, C.W., Siu, Y.P., Tong, K.H., To, C.H., et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2016 Jan;75(1):30-6.
53. Farouk, S. S., Rein, J. L. The many faces of calcineurin inhibitor toxicity—What the FK? *Adv Chronic Kidney Dis* 2020; 27(1); 56-66.
54. Furie, R., Rovin, B. H., Houssiau, F., Malvar, A., Teng, Y. O., Contreras, G., et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med* 2020; 383(12); 1117-1128.
55. Tice, J.A., Mandrik, O., Thokala, P., Fotheringham, J., Agboola, F., Herron-Smith, S., et al. Voclosporin and Belimumab for Lupus Nephritis: Effectiveness and Value; Evidence Report. Institute for Clinical and Economic Review, March 12, 2021. Disponible en: [https://icer.org/wp-content/uploads/2020/11/ICER\\_Lupus-Nephritis\\_Evidence-Report\\_031221.pdf](https://icer.org/wp-content/uploads/2020/11/ICER_Lupus-Nephritis_Evidence-Report_031221.pdf) [última consulta: 31/08/2023].
56. Lee, Y. H., Song, G. G. A network meta-analysis of randomized controlled trials comparing the effectiveness and safety of voclosporin or tacrolimus plus mycophenolate mofetil as induction treatment for lupus nephritis. *Z Rheumatol.* 2021; Sep 20. DOI: 10.1007/s00393-021-01087-z [en prensa].
57. Ficha técnica de Immunofalk (azatioprina) comprimidos recubiertos con película. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78165/FT\\_78165.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78165/FT_78165.html) [última consulta: 31/08/2023].
58. Ficha técnica de Imurel (azatioprina) comprimidos recubiertos con película. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/50043/FT\\_50043.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/50043/FT_50043.html) [última consulta: 31/08/2023].
59. Ficha técnica de Benlysta (belimumab) solución inyectable en jeringa precargada y en pluma precargada. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/111700004/FT\\_111700004.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/111700004/FT_111700004.html) [última consulta: 31/08/2023].
60. Ficha técnica de Benlysta (belimumab) polvo para concentrado para solución para perfusión. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11700001/FT\\_11700001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11700001/FT_11700001.html) [última consulta: 31/08/2023].
61. Ficha técnica de Genoxal (ciclofosfamida). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/48972/FT\\_48972.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/48972/FT_48972.pdf) [última consulta: 31/08/2023].