

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 021 878**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.11.2020** **PCT/EP2020/081770**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.05.2021** **WO21094378**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2020** **E 20804531 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2025** **EP 4058060**

54 Título: **Inhibición del interferón tipo I en el lupus eritematoso sistémico**

30 Prioridad:

11.11.2019 US 201962933672 P

29.05.2020 US 202063031848 P

08.10.2020 US 202063089345 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.05.2025

73 Titular/es:

ASTRAZENECA AB (100.00%)

151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:

**BERGLIND, ANNA;
ABREU, GABRIEL;
PINEDA, LILIA;
TUMMALA, RAJ;
ASKANASE, ANCA;
RICHEZ, CHRISTOPHE;
MORAND, ERIC;
BRUCE, IAN;
BROHAWN, PHILIP;
FURIE, RICHARD;
BAE, SANG-CHEOL;
TANAKA, YOSHIYA;
WERTH, VICTORIA;
VOLLENHOVEN, RONALD VAN;
ISENBERG, DAVID;
VITAL, ED;
KAHLENBERG, MICHELLE;
KALYANI, RUBANA y
KALUNIAN, KENNETH**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 3 021 878 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibición del interferón tipo I en el lupus eritematoso sistémico

5 **Campo de la descripción**

La descripción se refiere a composiciones para utilizar en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES). Específicamente, la descripción se refiere a métodos que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite un inhibidor del receptor de IFN tipo I, a saber, anifrolumab.

10

Antecedentes

15

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria que causa una morbilidad y mortalidad significativas¹. A pesar de la intensa actividad de ensayos clínicos sobre el LES, solo un fármaco, el belimumab, ha recibido la aprobación reglamentaria en los últimos 60 años. Muchos factores han contribuido al fracaso del desarrollo de fármacos para el LES, incluidos los desafíos en el diseño de ensayos, la heterogeneidad de las poblaciones de pacientes y la falta de criterios de valoración sólidos.

20

Las manifestaciones clínicas del LES incluyen, aunque no de forma limitativa, síntomas constitucionales, alopecia, erupciones cutáneas, serositis, artritis, nefritis, vasculitis, linfadenopatía, esplenomegalia, anemia hemolítica, disfunción cognitiva y otras afectaciones del sistema nervioso. Estas manifestaciones de la enfermedad dan lugar a una carga significativa de enfermedad y pueden conducir a una disminución de la función física, la pérdida del empleo, una disminución de la calidad de vida (CV) relacionada con la salud y una reducción de 10 años en la esperanza de vida. El aumento de las hospitalizaciones y los efectos secundarios de los medicamentos, incluidos los corticosteroides orales (CSO) crónicos o glucocorticoides y otros tratamientos inmunosupresores, aumentan la carga de enfermedad del LES.

25

30

El tratamiento del LES es difícil debido a la eficacia limitada y a la mala tolerabilidad de la terapia estándar². Todas las terapias que se utilizan actualmente para el tratamiento del LES tienen perfiles de efectos adversos bien conocidos y existe una necesidad médica de identificar nuevas terapias dirigidas, particularmente agentes que puedan reducir la necesidad de corticosteroides y agentes citotóxicos.

El desafío de encontrar un tratamiento para el LES

35

El desarrollo clínico de un nuevo fármaco es un proceso largo y costoso con bajas probabilidades de éxito. En el caso de las moléculas que entran en desarrollo clínico, menos del 10 % son finalmente aprobadas por las autoridades reguladoras sanitarias³. Por otro lado, el desarrollo clínico de productos bioterapéuticos, especialmente de anticuerpos monoclonales, no es más rápido ni más barato que el de los fármacos de moléculas pequeñas. El desarrollo clínico temprano de productos bioterapéuticos lleva mucho más tiempo que el de las moléculas pequeñas.

40

45

Los ensayos de fase II se realizan en un número reducido de voluntarios que padecen la enfermedad de interés. Están diseñados para evaluar la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinámica. Un ensayo de fase II puede ofrecer pruebas preliminares de la eficacia del fármaco. Sin embargo, el número reducido de participantes y las preocupaciones primarias de seguridad dentro de un ensayo de fase II usualmente limitan su capacidad para determinar la eficacia. Se requiere un ensayo de fase III para demostrar la eficacia y la seguridad de un candidato clínico. Un aspecto crucial es que muchos candidatos clínicos que mostraron resultados prometedores en la fase II no tienen éxito en la fase III. Más del 90 % de los nuevos productos terapéuticos que entran en los ensayos de fase I fracasan durante el desarrollo clínico, principalmente debido a la falta de eficacia o seguridad. La probabilidad de éxito en la fase III, después del éxito de la fase II, es inferior al 50 %⁴.

50

55

El proceso de desarrollo de fármacos es particularmente difícil para el LES. Esto se debe a que el LES es una enfermedad especialmente compleja y poco comprendida en comparación con enfermedades tales como la artritis reumatoide (AR) y la espondilitis anquilosante. Nuestra comprensión de la genética del LES no solo es rudimentaria, sino que nuestro conocimiento de la patogénesis de la mayoría de las manifestaciones clínicas sigue siendo relativamente limitado en comparación con otras enfermedades.

60

La complejidad del LES presenta a quienes desean desarrollar nuevos productos terapéuticos el problema de una población de pacientes con una gran falta de homogeneidad⁵. Esto dificulta aún más el diseño del protocolo para los ensayos clínicos sobre el LES, por ejemplo, en lo que respecta a la elección de los criterios de inclusión y los criterios de valoración primarios y secundarios. Además, es difícil predecir el curso de la enfermedad en cada paciente. Esto inevitablemente aumenta el ruido de fondo, lo que reduce el poder estadístico de un ensayo. Una alta tasa de respuesta al placebo limita el rango en el que el nuevo fármaco en prueba puede mostrar una señal de eficacia, lo que dificulta aún más la realización e interpretación de los ensayos clínicos.

65

La dificultad para desarrollar productos terapéuticos eficaces para el LES ha dado lugar a una tasa de fracaso aún mayor en ensayos clínicos para productos terapéuticos en esta área, en comparación con los productos terapéuticos

para otras indicaciones. Solo ha habido un tratamiento nuevo (belimumab) para el LES aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) en los aproximadamente 50 años transcurridos desde que se aprobó el uso de la hidroxicloroquina para el lupus discoide y el LES. Sin embargo, el belimumab no está aprobado en todas partes y la aceptación ha sido moderada. Muchos agentes que se utilizan actualmente para tratar el LES, tales como la azatioprina, la ciclofosfamida y el micofenolato mofetil/ácido micofenólico, no han sido aprobados para la enfermedad. Además, todos estos fármacos tienen problemas de seguridad bien documentados y no son eficaces para todos los pacientes ni para todas las manifestaciones del lupus. Se pueden utilizar agentes antimaláricos (p. ej., hidroxicloroquina) y corticosteroides para controlar la artralgia, la artritis y las erupciones cutáneas. Otros tratamientos incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE); analgésicos para la fiebre, la artralgia y la artritis; y protectores solares tópicos para minimizar la fotosensibilidad. Frecuentemente es difícil suspender completamente el tratamiento con CSO en sujetos con una enfermedad moderada o grave, lo que provoca morbilidad a largo plazo y puede contribuir a una muerte cardiovascular temprana. Incluso pequeñas dosis diarias de 5 a 10 mg de prednisona, si se utilizan a largo plazo, conllevan un aumento del riesgo de efectos secundarios tales como cataratas, osteoporosis y enfermedad de las arterias coronarias.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se utilizan comúnmente para el tratamiento sintomático de la artralgia, la artritis leve, la mialgia, la serositis y la fiebre en pacientes con LES. No tienen propiedades inmunosupresoras. Los AINE solo se pueden utilizar durante períodos cortos de tiempo y no son adecuados para pacientes con afectación renal, hipertensión y enfermedad cardíaca establecida. Los AINE pueden provocar retención de líquidos, insuficiencia renal y nefritis intersticial.

El micofenolato mofetilo (MMF) es un inhibidor específico de la inosina monofosfato deshidrogenasa. El MMF altera la síntesis *de novo* de purinas. La inosina monofosfato deshidrogenasa es una trayectoria esencial para la activación de los linfocitos. Por lo tanto, el MMF inhibe la proliferación de los linfocitos T y B y reduce la síntesis de anticuerpos. En un ensayo internacional aleatorizado, ciego y multicéntrico de 370 pacientes con LES y nefritis activa, distribuidos al azar para recibir MMF (2 a 3 g al día) o tratamientos intravenosos estándar con ciclofosfamida durante 6 meses, la eficacia del MMF fue similar a la de la ciclofosfamida, que había sido el tratamiento estándar antes del estudio. Sin embargo, se observaron respuestas significativamente diferentes en individuos afroamericanos, hispanos y latinoamericanos⁶.

Por lo tanto, el desarrollo de nuevos productos terapéuticos para el tratamiento del LES ha demostrado ser extremadamente difícil. Hay muchos ejemplos de candidatos clínicos que se mostraron prometedores en la fase II, pero no demostraron eficacia o seguridad en los ensayos de fase posterior o ensayos de fase III.

Tabalumab

El tabalumab (LY2127399) es un anticuerpo monoclonal IgG4 humano que se une al factor activador de células B (BAFF) tanto al soluble como al unido a la membrana. La eficacia y la seguridad del tabalumab se evaluaron en dos ensayos de fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, de 52 semanas de duración en pacientes con LES de moderado a grave (ILLUMINATE-1 e ILLUMINATE-2). El criterio de valoración primario fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta del Índice de respuesta al LES 5 (SRI-5) en la semana 52.

En ILLUMINATE-1 (NCT01196091), no se alcanzó el criterio de valoración primario. Los criterios de valoración secundarios clave de eficacia (reducción del uso de CSO, tiempo transcurrido hasta una exacerbación grave, empeoramiento de la fatiga en las últimas 24 horas) tampoco alcanzaron significación estadística, a pesar de la evidencia farmacodinámica de la actividad biológica del tabalumab (disminuciones significativas del anti-ADNbc, células B totales e inmunoglobulinas)⁷.

El criterio de valoración primario se cumplió en ILLUMINATE-2 (NCT01205438) en el grupo de dosis más alta (120 mg de tabalumab cada 2 semanas). Sin embargo, no se cumplió ningún criterio de valoración secundario, incluida la reducción del uso de CSO⁸. Después de ILLUMINATE-1 e ILLUMINATE-2, el desarrollo del tabalumab se suspendió debido al reducido tamaño del efecto y a la incapacidad para cumplir con otros criterios de valoración clínicos importantes.

Blisibimod

El blisibimod es una proteína de fusión que comprende cuatro dominios de unión al BAFF fusionados con el fragmento Fc N-terminal de la Ig humana IgG1. El blisibimod para el tratamiento del LES tuvo resultados prometedores en la fase II, pero no tuvo éxito en la fase III.

En un ensayo clínico de fase 2, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (PEARL-SC), los pacientes con LES serológicamente activo y una puntuación de SELINA-SLEDAI ≥ 6 puntos se distribuyeron al azar para recibir 3 dosis diferentes de blisibimod o placebo (NCT01162681). En la semana 24, el grupo con la dosis más alta (200 mg una vez a la semana) tuvo una tasa de respuesta al SRI-5 significativamente mayor que la del grupo de placebo⁹.

Sin embargo, en un estudio posterior de fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (CHABLIS-SC1), realizado en pacientes con LES seropositivo con una actividad de la enfermedad alta y persistente (SELENA-SLEDAI ≥ 10 puntos), no se cumplió el criterio de valoración primario (SRI-6) (NCT01395745). Los criterios de valoración secundarios (SRI-4 y SRI-8) tampoco se cumplieron¹⁰.

Atacicept

El atacicept (TACI-IG) es una proteína de fusión recombinante totalmente humana que neutraliza tanto el BAFF como el APRIL. La eficacia del atacicept para el tratamiento del LES se evaluó en dos ensayos de fase II/III aleatorizados y controlados con placebo (APRIL-LN y APRIL-SLE). El ensayo APRIL-LN comparó la respuesta renal al atacicept con aquella al placebo más el tratamiento estándar (MMF y glucocorticoides recién iniciados) en pacientes con nefritis por LES. El ensayo se interrumpió después de que se notificaran efectos adversos graves.

En el estudio APRIL-SLE, el criterio de valoración primario, definido como una proporción significativamente menor de pacientes que experimentarían una nueva exacerbación a partir de las puntuaciones de los dominios A del BILAG o B del BILAG, no se cumplió en el grupo de dosis más bajas (75 mg) (NCT00624338). El tratamiento del grupo de pacientes con dosis más altas (150 mg) se interrumpió debido a efectos adversos graves¹¹.

Abetimus

El abetimus (LJP 394) comprende cuatro oligodesoxinucleótidos sintéticos unidos a una cadena principal de trietilenglicol, donde más del 97 % de estos oligonucleótidos se derivan del ADNbc. El fármaco fue diseñado para neutralizar los anticuerpos anti-dsDNA. En un estudio doble ciego y controlado con placebo en pacientes con LES, el tratamiento con LJP 394 en pacientes con anticuerpos de alta afinidad para su epítipo de ADN prolongó el tiempo transcurrido hasta que se produjo la exacerbación renal y disminuyó el número de exacerbaciones renales¹². Sin embargo, en un ensayo posterior de fase III (NCT00089804) en el que se utilizaron dosis más altas de abetimus y cuyo criterio de valoración primario era el tiempo transcurrido hasta la exacerbación renal, el estudio y el desarrollo posterior del fármaco se interrumpieron cuando los análisis provisionales no demostraron eficacia¹³.

Rituximab

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20. El rituximab es un tratamiento eficaz para varias enfermedades autoinmunitarias, incluidas la artritis reumatoide y la vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. Un reducido número de ensayos no controlados sobre la nefritis lúpica sugirieron que el rituximab también podría ser potencialmente eficaz en pacientes con nefritis lúpica. La eficacia y la seguridad del rituximab se evaluaron en un ensayo de fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con nefritis lúpica tratados de forma concomitante con micofenolato mofetilo (MMF) y corticosteroides (LUNAR) (NCT00282347). El tratamiento con rituximab no mejoró los resultados clínicos después de 1 año de tratamiento¹⁴.

La eficacia y la seguridad del rituximab en pacientes con LES de moderado a grave se evaluaron en un ensayo de fase II/III aleatorizado, multicéntrico y controlado con placebo (EXPLORER). El estudio distribuyó al azar a los pacientes con LES activo a partir del valor de referencia (definido como ≥ 1 nueva puntuación A del BILAG o ≥ 2 puntuaciones B del BILAG) para recibir rituximab o placebo. El criterio de valoración primario fue la proporción de pacientes tratados con rituximab frente a los tratados con placebo que lograran una respuesta clínica completa (RCC), una respuesta clínica parcial (RCP) o ninguna respuesta en la semana 52. No se cumplió el criterio de valoración primario, ya que las tasas de respuestas completas y parciales fueron similares en los grupos de rituximab y placebo a las 52 semanas. Las diferencias en cuanto al tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación moderada o grave y el cambio en la calidad de vida relacionada con la salud tampoco fueron significativas¹⁵.

Abatacept

El abatacept es una proteína de fusión CTLA-4 que se une al CD80/86 en la superficie de las células presentadoras de antígenos y bloquea la señalización a través de CD-28 necesaria para la activación de las células T. En estudios preclínicos, se demostró que el abatacept tiene actividad inmunomoduladora en el modelo murino NZB/NZW de lupus¹⁶. El abatacept para el tratamiento del LES no renal se evaluó en un ensayo de fase IIb, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo¹⁷ (NCT00119678). El criterio de valoración primario fue la proporción de pacientes con una nueva exacerbación (adjudicada) según una puntuación A/B en el índice del Grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas (BILAG) después del inicio de la reducción gradual de los esteroides. No se cumplieron los criterios de valoración primarios y secundarios.

Epratuzumab

El epratuzumab es un anticuerpo monoclonal que modula la actividad de las células B al unirse a CD22 en la superficie de las células B maduras. El epratuzumab demostró inicialmente eficacia en el tratamiento del LES en un ensayo de fase II, pero esto no se confirmó en un segundo ensayo de fase IIb de seguimiento ni en el posterior ensayo de fase III.

Dos ensayos de fase IIb evaluaron la eficacia del epratuzumab con un criterio de valoración primario basado en BILAG en pacientes con LES de moderado a grave (ALLEVIATE 1 y 2). Se observó una tendencia hacia la eficacia clínica y el criterio de valoración primario se cumplió en más pacientes tratados con epratuzumab que con placebo. El tratamiento con epratuzumab también mejoró la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y la dosis media de glucocorticoides¹⁸.

En otro ensayo de fase IIb (EMBLEM), los pacientes con LES de moderado a grave se distribuyeron al azar para recibir una de las cinco dosis de epratuzumab o placebo. La respuesta a la BICLA a las 12 semanas, el criterio de valoración primario, fue mayor con todas las dosis de epratuzumab que con placebo, pero el efecto no fue estadísticamente significativo.

En los ensayos posteriores de fase III multicéntricos EMBODY 1 y EMBODY 2, en pacientes con LES de moderado a grave, no se cumplió el criterio de valoración primario de eficacia, la respuesta a la BICLA a las 48 semanas. No se observaron diferencias significativas en los criterios de valoración secundarios, tales como la puntuación total de SLEDAI-2K, EGM, o la dosis media de glucocorticoides¹⁹.

PF-04236921

El PF-04236921 es un anticuerpo monoclonal que se une a la IL-6 soluble, una citocina que está elevada en pacientes con LES. La eficacia del PF-04236921 se evaluó en un ensayo de fase II aleatorizado y controlado en pacientes con LES activo (BUTTERFLY) (NCT01405196). Los pacientes se distribuyeron al azar para recibir 10 mg, 50 mg o 200 mg de PF-04236921 o un placebo por vía subcutánea cada 8 semanas; el grupo de dosis de 200 mg se interrumpió prematuramente debido a 3 muertes. El criterio de valoración primario de eficacia fue la respuesta al SRI-4 a las 24 semanas, con el BICLA como criterio de valoración secundario. El criterio de valoración primario no se cumplió²⁰.

Inhibición del IFN tipo I y el anifrolumab

Los interferones (IFN) tipo I son citocinas que forman un vínculo crucial entre la inmunidad innata y la adaptativa y están implicados en el LES según los datos de susceptibilidad genética y la expresión génica estimulada por el interferón regulada por aumento en la mayoría de los pacientes con LES²¹.

Los intentos de atacar la vía del IFN tipo I para tratar el LES hasta ahora no han tenido éxito. El rontalizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado contra el interferón α (anti-IFN- α). Se realizó un estudio de fase II sobre la eficacia y la seguridad del rontalizumab en pacientes con LES de moderado a grave (ROSE) (NCT00962832). Los pacientes con LES activo se distribuyeron al azar (2:1) para recibir 750 mg de rontalizumab intravenoso cada 4 semanas o placebo (parte 1) y 300 mg de rontalizumab subcutáneo cada 2 semanas o placebo (parte 2). Los criterios de valoración primarios y secundarios de este ensayo no se cumplieron en todos los pacientes²². Por lo tanto, se interrumpió el desarrollo del rontalizumab.

El sifalimumab es un anticuerpo monoclonal antiinterferón. La eficacia y la seguridad del sifalimumab se evaluaron en un estudio de fase IIb, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) activo de moderado a grave (NCT01283139), y se cumplieron los criterios de valoración primarios y algunos secundarios, pero los efectos del tratamiento fueron modestos. Además, los niveles del complemento y los niveles del anti-ADNbc no se vieron afectados significativamente por el sifalimumab.

El anifrolumab (MEDI-546) es un anticuerpo monoclonal que se une al IFNAR. En un ensayo clínico de fase II, el anifrolumab redujo la actividad de la enfermedad en comparación con el placebo en pacientes con LES de moderado a grave²³. La seguridad y eficacia del anifrolumab para tratar el LES se evaluaron posteriormente en dos ensayos clínicos de fase III, TULIP I y TULIP II. Sin embargo, TULIP I no cumplió su criterio de valoración primario^{24,25}.

Conclusión

Existe una enorme necesidad insatisfecha de una terapia para el LES con un mejor perfil de eficacia y seguridad que el de las terapias disponibles actualmente^{26,27}. Como se ha descrito anteriormente, se han propuesto y se han sometido a ensayos clínicos un gran número y una amplia gama de diferentes productos biológicos, pero estos ensayos no han logrado cumplir los criterios de valoración clínicos significativos en los estudios fundamentales. La promesa inicial en la fase II de muchos productos terapéuticos propuestos no se tradujo en un efecto clínico significativo y relevante en los posteriores ensayos clínicos fundamentales de fase III.

Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de un tratamiento seguro y eficaz para el LES con beneficios clínicos demostrados, por ejemplo, en un ensayo de fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo²⁸. La presente invención resuelve uno o más de los problemas anteriormente mencionados, proporcionando un tratamiento seguro y eficaz para el LES, en donde se han demostrado la seguridad y eficacia del tratamiento.

Resumen

La presente invención se refiere a un inhibidor del receptor de IFN tipo I (IFNR) para utilizar en un método para tratar el lupus eritematoso sistémico (LES) en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor del receptor de interferón (IFN) tipo I (IFNR), en donde el inhibidor del IFNR reduce la actividad de la enfermedad del LES en el sujeto, en donde a partir del valor de referencia el sujeto tiene un distintivo génico de IFN tipo I (IFNGS) bajo, en donde el IFNGS del sujeto a partir del valor de referencia se puede medir mediante una prueba basada en la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa de 4 genes, en donde la prueba mide la expresión de IFI27, IFI44, IFI44L y RSAD2 en la sangre total del sujeto, y en donde el inhibidor del IFNR es anifrolumab.

Es posible que la capacidad del inhibidor del IFNR para reducir la actividad de la enfermedad del LES en un sujeto se haya demostrado en un ensayo clínico de fase III, particularmente en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

La presente invención se basa en los sorprendentes resultados del ensayo TULIP II de fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo sobre el anifrolumab. Sorprendentemente, TULIP-2 cumplió sus puntos primarios y secundarios. En comparación con placebo, el tratamiento con anifrolumab dio como resultado tasas de mejoras significativamente mayores en una amplia gama de medidas de actividad de la enfermedad compuestas y específicas de cada órgano, así como en el logro y el mantenimiento de una actividad baja de la enfermedad, la disminución gradual de los corticosteroides y una tendencia hacia la reducción de la tasa de exacerbaciones. El TULIP II es el primer ensayo de fase III exitoso sobre el LES desde el ensayo del programa de belimumab hace más de 10 años. El TULIP II no solo cumplió su criterio de valoración primario, sino que demostró que el anifrolumab tiene un efecto sorprendentemente temprano y sostenido en los pacientes con LES, particularmente en comparación con el único producto biológico aprobado para el tratamiento del LES, el belimumab. Además, la administración de anifrolumab permitió reducir gradualmente la dosis de CSO en pacientes con LES sin que la actividad de la enfermedad empeorara. El tratamiento con belimumab no permite la reducción gradual del CSO²⁹.

El éxito del ensayo TULIP II sigue a un informe previo del fracaso del ensayo anterior TULIP I (NCT02446912). El TULIP-1 no cumplió su criterio de valoración primario ((SRI)4). Sin embargo, el análisis de los datos del TULIP I demostró la eficacia del anifrolumab en criterios de valoración secundarios preespecificados, incluida la respuesta a la BICLA. Después de un análisis cuidadoso de los datos del TULIP-1 y antes de levantar el cegamiento de los datos del ensayo TULIP-2, los presentes inventores cambiaron la medida de resultado primario del TULIP-2 de SRI4 a BICLA en una modificación del protocolo. La BICLA, a diferencia del SRI4, refleja la presencia de actividad de la enfermedad relacionada con una manifestación de lupus más que la gravedad de una manifestación. El uso de la BICLA permitió evaluar la respuesta progresiva en lugar de exigir una resolución más completa de una manifestación de la enfermedad. La reducción de la actividad de la enfermedad del LES en el sujeto en el marco del método de la invención puede comprender uno o más de los siguientes:

una respuesta a la evaluación compuesta del lupus (BICLA) basada en el BILAG en el sujeto,

reducción de la puntuación del Índice de área y gravedad de la enfermedad del lupus eritematoso cutáneo (CLASI) del sujeto en comparación con la puntuación del CLASI del sujeto antes del tratamiento,

reducción del recuento de articulaciones dolorosas a la palpación e inflamadas del sujeto en comparación con el recuento de articulaciones dolorosas a la palpación e inflamadas del sujeto antes del tratamiento,

que el sujeto tenga un máximo de 1 puntuación B del BILAG-2004 después del tratamiento,

que el sujeto tenga una puntuación del BILAG-2004 de C o mejor después del tratamiento,

que el sujeto presente una mejora en al menos un resultado informado por el paciente (PRO) en comparación con la condición previa al tratamiento,

reducción de la tasa de exacerbaciones de LES del sujeto en comparación con la tasa de exacerbaciones del sujeto antes del tratamiento.

El método puede comprender medir la puntuación del BILAG del sujeto antes y después de la administración del inhibidor del IFNAR. La respuesta de la BICLA puede mantenerse en el sujeto durante al menos 52 semanas. El método puede comprender medir los PRO en el sujeto antes y después de la administración del inhibidor del IFNAR. Los PRO pueden comprender las puntuaciones de la evaluación funcional de la terapia por enfermedades crónicas-fatiga (FACIT-F), la encuesta de salud de formato abreviado 36 versión 2 (SF-36-v2), el resumen del componente mental (RCM) y/o el resumen del componente físico (RCF) del SF-36 del sujeto.

La respuesta a la BICLA puede comprender la reducción de las puntuaciones de los dominios A y B del BILAG-2004 del sujeto a B/C/D y C/D, respectivamente.

- Reducir la puntuación del CLASI del sujeto en comparación con la puntuación del CLASI del sujeto antes del tratamiento puede comprender una reducción en la puntuación del CLASI-A del sujeto en comparación con la puntuación del CLASI-A del sujeto antes del tratamiento. Reducir la actividad de la enfermedad del LES en el sujeto puede comprender reducir los niveles de anti-ADNbc en el sujeto. La reducción de la actividad de la enfermedad del LES en el sujeto puede comprender una respuesta a la Evaluación compuesta del lupus basada en el BILAG (BICLA). El método puede comprender reducir la dosis de CSO administrada al sujeto en comparación con la dosis de CSO administrada al sujeto antes del tratamiento.
- El OCS puede comprender prednisona, prednisolona y/o metilprednisolona.
- La reducción de la actividad de la enfermedad del LES en el sujeto puede comprender una respuesta a la Evaluación compuesta del lupus basada en el BILAG (BICLA) al menos en la semana 4 de tratamiento.
- La reducción de la actividad de la enfermedad del LES puede comprender una respuesta a la Evaluación compuesta del lupus basada en el BILAG (BICLA) al menos en la semana 8 de tratamiento.
- La reducción de la actividad de la enfermedad del LES en el sujeto puede comprender al menos una mejora del 50 % en el recuento de articulaciones dolorosas a la palpación y en el recuento de articulaciones inflamadas en el sujeto en comparación con el recuento de articulaciones dolorosas a la palpación e inflamadas en el valor previo al tratamiento del sujeto.
- La reducción de la actividad de la enfermedad del LES en el sujeto puede no comprender una mejora en la puntuación del índice de respuesta al lupus eritematoso sistémico (SRI)4.
- La reducción de la actividad de la enfermedad del LES en el sujeto puede no comprender una mejora en la puntuación del índice de respuesta al lupus eritematoso sistémico (SRI)4 después de 52 semanas de tratamiento.
- La reducción en la puntuación del CLASI del sujeto se puede lograr al menos en la semana 8 de tratamiento.
- La reducción de la puntuación del CLASI del sujeto se puede lograr después de 12 semanas de tratamiento.
- La reducción de la actividad de la enfermedad del LES en el sujeto puede comprender una reducción de al menos un 50 % en la puntuación del CLASI del sujeto en comparación con la puntuación del CLASI del sujeto antes del tratamiento.
- La reducción de la actividad de la enfermedad del LES en el sujeto puede comprender la reducción de la puntuación del CLASI-A del sujeto después de 12 semanas de tratamiento.
- El sujeto puede tener una puntuación del CLASI-A ≥ 10 antes del tratamiento.
- La reducción de la actividad de la enfermedad del LES en el sujeto puede comprender que la puntuación del BILAG-2004 del sujeto sea C o mejor después de 24 semanas de tratamiento.
- La reducción de la actividad de la enfermedad del LES en el sujeto puede comprender que el sujeto tenga una puntuación máxima de 1 en el BILAG-2004 B después de 24 semanas de tratamiento.
- La reducción de la actividad de la enfermedad del LES en el sujeto puede comprender una reducción en la tasa de exacerbaciones anualizada basada en el BILAG del sujeto en comparación con la tasa de exacerbaciones anualizada basada en el BILAG del sujeto antes del tratamiento. La reducción de la actividad de la enfermedad del SLE en el sujeto puede comprender tratar las exacerbaciones en el sujeto.
- Un exacerbación puede definirse como ≥ 1 nueva puntuación en el dominio A del BILAG-2004 o ≥ 2 nuevas (que empeoran) puntuaciones en el dominio B del BILAG-2004 en comparación con las puntuaciones del sujeto un mes antes.
- La reducción de la actividad de la enfermedad del LES en el sujeto puede comprender una tasa de exacerbaciones reducida en el sujeto en comparación con la tasa de exacerbaciones antes del tratamiento, en donde el método comprende reducir la administración de la dosis de CSO al sujeto en comparación con la dosis de CSO administrada al sujeto antes del tratamiento.
- El método puede comprender seleccionar el sujeto para el tratamiento, en donde el sujeto se selecciona por tener LES activo. El método puede comprender seleccionar el sujeto para el tratamiento, en donde el sujeto se selecciona por tener LES de moderado a grave. El sujeto puede seleccionarse por tener un LES que no responde al tratamiento con CSO.

El sujeto puede ser un adulto. El sujeto puede ser un ser humano adulto. El sujeto puede ser un ser humano adulto con LES de moderado a grave. El sujeto puede ser un adulto humano con LES activo.

5 La presente descripción se refiere a un método para reducir la dosis de CSO en un sujeto que tiene una enfermedad autoinmunitaria, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor del receptor de IFN tipo I y reducir la dosis de CSO administrada al sujeto en comparación con la dosis de CSO administrada al sujeto antes del tratamiento, en donde el inhibidor del IFNR reduce la actividad de la enfermedad en el sujeto.

10 La presente descripción también se refiere a un método para prevenir daños en órganos asociado a CSO en un sujeto que tiene una enfermedad autoinmunitaria, en donde el sujeto recibe CSO previamente al tratamiento, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor del receptor de IFN tipo I y reducir la dosis de CSO administrada al sujeto en comparación con la dosis de CSO administrada al sujeto antes del tratamiento, en donde el inhibidor del IFNR reduce la actividad de la enfermedad en el sujeto.

15 El sujeto puede estar recibiendo una dosis de CSO de aproximadamente >10 mg/día al inicio del tratamiento. El CSO se puede reducir a aproximadamente $\leq 7,5$ mg/día. El OCS puede reducirse a $\leq 7,5$ mg/día. La dosis de OCS puede reducirse a aproximadamente 0 mg/día. La dosis de OCS puede reducirse a 0 mg/día. El método puede comprender mantener la dosis reducida de OCS durante al menos 12 semanas.

20 El sujeto puede tener daños en órganos asociado a CSO. El OCS puede comprender prednisona, prednisolona y/o metilprednisolona. La enfermedad autoinmunitaria puede ser LES o LES de moderado a grave. El sujeto puede seleccionarse por tener un LES que no responde al tratamiento con CSO.

25 El inhibidor del receptor de IFN de tipo I se puede administrar por vía intravenosa.

El inhibidor del receptor de IFN tipo I es un anticuerpo como se define en la reivindicación 1.

El anticuerpo puede ser anifrolumab.

30 El método puede comprender la administración de 300 mg de anifrolumab, opcionalmente en donde anifrolumab se administra como una infusión intravenosa (IV) durante un período de 30 minutos. El anifrolumab se puede administrar como infusión intravenosa durante un período de 30 minutos, cada 4 semanas. El anifrolumab se puede administrar desde un vial de dosis única. El anifrolumab se puede proporcionar en una solución a una concentración de 150 mg/ml. El anifrolumab se puede administrar cada cuatro semanas. El anifrolumab se puede administrar durante al menos 52 semanas.

La presente descripción también se refiere a una composición farmacéutica para utilizar en un método de tratamiento de la invención, en donde la composición farmacéutica comprende el inhibidor del receptor de IFN tipo I.

40 La presente descripción también se refiere a una composición farmacéutica utilizada en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del LES, en donde la composición farmacéutica comprende un inhibidor del receptor de IFN tipo I.

45 La composición farmacéutica puede comprender anifrolumab a una concentración de 150 mg/ml.

La composición farmacéutica puede comprender

150 mg/ml de anifrolumab;

50 50 mM de clorhidrato de lisina;

130 mM de trehalosa dihidrato;

55 polisorbato 80 al 0,05 %;

25 mM de histidina/clorhidrato de histidina,

en donde la composición farmacéutica está a un pH de 5,9.

60 La presente descripción también se refiere a una dosis unitaria para utilizar en el método de la invención, en donde la dosis unitaria comprende 300 mg de anifrolumab.

La presente invención también se refiere a un kit para utilizar en el método de la invención, en donde el kit comprende:

65 la dosis unitaria de la invención, y

un vial de vidrio que contiene la dosis unitaria.

El kit puede comprender instrucciones para la administración de la dosis unitaria. Las instrucciones pueden especificar la administración de la dosis unitaria cada 4 semanas. Las instrucciones pueden especificar que el sujeto tiene LES de moderado a grave.

La presente descripción también se refiere a un método mejorado para evaluar el efecto de un tratamiento para el LES en los resultados informados por el paciente (PRO) del tratamiento en un sujeto, que comprende medir la respuesta a la BICLA del sujeto, en donde la respuesta a la BICLA corresponde a una mejora en los resultados informados por el paciente (PRO) del tratamiento en el sujeto. Los PRO pueden comprender las puntuaciones de la evaluación funcional de la terapia por enfermedades crónicas-fatiga (FACIT-F), la encuesta de salud de formato abreviado 36 versión 2 (SF-36-v2), el resumen del componente mental (RCM) y/o el resumen del componente físico (RCF) de SF-36.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Resultados de eficacia primarios y secundarios seleccionados a lo largo del tiempo en TULIP-1

Las **figuras 1A-1F** ilustran los resultados de eficacia primarios y secundarios seleccionados a lo largo del tiempo en TULIP-1. La **figura 1A** y la **figura 1B** muestran el criterio de valorización primario: Porcentaje de pacientes con respuesta al SRI(4). La **figura 1C** y la **figura 1D** muestran el porcentaje de pacientes con una reducción ≥ 50 % en la puntuación de actividad del CLASI con respecto al valor de referencia, en pacientes con una puntuación del CLASI ≥ 10 a partir del valor de referencia. La **figura 1E** y la **figura 1F** muestran el porcentaje de pacientes con respuesta a la BICLA.

Figura 2: Respuesta a la BICLA e IFNGS tipo I a lo largo del tiempo en TULIP I

Las **figuras 2A-2B** ilustran la respuesta a la BICLA y la supresión de IFNGS tipo I a lo largo del tiempo en TULIP-1. La **figura 2A** muestra el gráfico de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta el inicio de la respuesta a la BICLA, que se mantuvo hasta la semana 52. Los pacientes cuya respuesta a la BICLA no se sostuvo hasta la semana 52 se censuraron en la fecha de interrupción del tratamiento del estudio o en la semana 52, lo que ocurra primero. La **figura 2B** muestra la mediana del porcentaje del distintivo farmacodinámico del IFN tipo I (21 genes) de referencia en cada visita entre pacientes con niveles altos de IFNGS tipo I (cambio múltiple >2) a partir del valor de referencia.

Figura 3: Reducción de OCS

Las figuras 3A y 3B muestran la reducción sostenida de la dosis de corticosteroides orales hasta un objetivo de $\leq 7,5$ mg/día desde la semana 40 hasta la semana 52 en pacientes con una dosis de corticosteroides ≥ 10 mg/día a partir del valor de referencia. La **figura 3A** muestra los resultados utilizando reglas para medicamentos restringidos preespecificadas para determinar la falta de respuesta y la **figura 3B** muestra el análisis con las reglas para medicamentos restringidos modificadas.

Figura 4: anticuerpos anti-ADNbc y concentración de C3 en TULIP I

Las **figuras 4A-4B** ilustran el cambio con respecto al valor de referencia a lo largo del tiempo en los anticuerpos anti-ADNbc (**figura 4A**) en pacientes con anticuerpos anti-ADNbc elevados a partir del valor de referencia y (**figura 4B**) la concentración de C3 en pacientes con un bajo nivel de C3 a partir del valor de referencia en TULIP-1.

Figura 5: Resultados de eficacia primarios y secundarios clave a lo largo del tiempo para TULIP-2

Las **figuras 5A-5C** ilustran los resultados de eficacia primarios y secundarios clave a lo largo del tiempo para TULIP-2. La **figura 5A** muestra el criterio de valoración primario: porcentaje (IC del 95 %) de pacientes con respuesta a la BICLA. La **figura 5B** muestra el porcentaje (IC del 95 %) de pacientes con una reducción de la dosis de CSO a $\leq 7,5$ mg/día sostenida desde la semana 40 a la 52 entre los pacientes con una dosis inicial de prednisona ≥ 10 mg/día o equivalente. La **figura 5C** muestra el porcentaje (IC del 95 %) de pacientes con una reducción ≥ 50 % en la puntuación de actividad del CLASI con respecto al valor de referencia entre los pacientes con una puntuación del CLASI ≥ 10 a partir del valor de referencia.

Figura 6: Evolución temporal de la respuesta a la BICLA sostenida y tiempo transcurrido hasta que se produce una exacerbación en TULIP-2

Las **figuras 6A-6B** ilustran la evolución temporal de la respuesta a la BICLA sostenida y el tiempo transcurrido hasta que se produce la exacerbación en TULIP-2. La **figura 6A** muestra el tiempo transcurrido hasta el inicio de la respuesta a la BICLA que se mantuvo hasta la semana 52. La **figura 6B** muestra el tiempo transcurrido hasta que se produce la primera exacerbación, donde la exacerbación se define como ≥ 1 elemento nuevo del BILAG A o ≥ 2 elementos nuevos del BILAG B en comparación con la visita anterior. Ambos resultados se evaluaron utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Figura 7: Anticuerpos contra IFNGS y anti-dsDNA

El cambio con respecto al valor de referencia a lo largo del tiempo en los anticuerpos contra IFNGS (Figura 7A) y contra el ADNbc (figura 7B), y en los pacientes con niveles elevados de anticuerpos contra el ADNbc a partir del valor de referencia en el TULIP-2. La **figura 7C** muestra la concentración de C3 en pacientes con un nivel bajo de C3 a partir del valor de referencia.

Figura 8: Respuesta a la BICLA en los primeros puntos de tiempo

Las **figuras 8A-8C** ilustran el porcentaje de pacientes con una respuesta a la BICLA en puntos de tiempo tempranos en TULIP-1 (**figura 8A**), TULIP-2 (**figura 8B**) y datos agrupados de TULIP-1 y TULIP-2 (**figura 8C**).

Figura 9: Porcentaje de pacientes con una respuesta a la BICLA sostenida desde el inicio del estudio hasta la semana 52 en TULIP-1 y TULIP-2, y datos agrupados de TULIP-1 y TULIP-2.

BICLA: evaluación compuesta del lupus basada en el grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas; IC: intervalo de confianza; IFNGS: distintivo génico de interferón; CSO: corticosteroide oral; SLEDAI-2K: índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico 2000. En TULIP-1, TULIP-2 y los datos agrupados de TULIP, las reglas para medicamentos restringidos se ajustaron al protocolo de TULIP-2. Los cocientes de riesgo y el IC del 95 % se estiman utilizando un modelo de regresión de Cox con los grupos de tratamiento y los factores de estratificación (SLEDAI-2K en la selección, dosis de CSO el día 1 y resultado de la prueba de IFNGS tipo I en la selección) como covariables.

Figura 10: Respuesta a la BICLA en todos los puntos de tiempo.

BICLA: Evaluación compuesta del lupus basada en el Grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas; IFNGS: distintivo génico de interferón; CSO: corticosteroide oral; SLEDAI-2K: índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico 2000. En los primeros puntos de tiempo, los valores P en TULIP-1 y TULIP-2 fueron de 0,207 y 0,238 (semana 4), 0,020 y 0,004 (semana 8) y 0,054 y 0,029 (semana 12), respectivamente. En TULIP-1, TULIP-2 y los datos agrupados de TULIP, las reglas para medicamentos restringidos se ajustaron al protocolo de TULIP-2. Las tasas de respuesta se calculan utilizando un enfoque de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado con factores de estratificación, dosis de CSO del día 1, SLEDAI-2K y el resultado de la prueba de IFNGS tipo I, ambos en la selección. En el análisis conjunto, se añade un factor de estratificación adicional para el estudio. Las barras verticales representan intervalos de confianza del 95 %.

Figura 11: Porcentaje de pacientes con una respuesta al BICLA

Las **figuras 11A-11C** ilustran el porcentaje de pacientes con una respuesta a la BICLA sostenida desde el inicio del estudio hasta la semana 52 en TULIP-1 (**figura 11A**), TULIP-2 (**figura 11B**) y datos agrupados de TULIP-1 y TULIP-2 (**figura 11C**).

Figura 12: Tiempo transcurrido hasta la respuesta a la BICLA sostenida

Las **figuras 12A-12C** ilustran el tiempo medio transcurrido hasta una respuesta a la BICLA sostenida desde el inicio del estudio hasta la semana 52 en TULIP-1 (**figura 12A**), TULIP-2 (**figura 12B**) y datos agrupados de TULIP-1 y TULIP-2 (**figura 12C**).

Figura 13: MCP y PCR

Las **figuras 13A-13C** ilustran el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta clínica mayor o una respuesta clínica parcial en la semana 24 y la mantuvieron hasta la semana 52 en TULIP-1 (**figura 13A**), TULIP-2 (**figura 13B**) y datos agrupados de TULIP-1 y TULIP-2 (**figura 13C**). IFNGS: distintivo génico de interferón; RCM: respuesta clínica mayor; CSO: corticosteroide oral; RCP: respuesta clínica parcial; SLEDAI-2K: índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico 2000. En TULIP-1, TULIP-2 y los datos agrupados de TULIP, las reglas para medicamentos restringidos se ajustaron al protocolo de TULIP-2. Las tasas de respuesta se calculan utilizando un enfoque de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado con factores de estratificación, dosis de CSO del día 1, SLEDAI-2K y el resultado de la prueba de IFNGS tipo I, ambos en la selección.

Figura 14: Respuesta a la BICLA por subgrupo demográfico para TULIP agrupado.

IMC: índice de masa corporal; BICLA: evaluación compuesta del lupus basada en el grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas; C_i: intervalo de confianza; CMH: enfoque de Cochran-Mantel-Haenszel. Los datos de TULIP-1 se analizaron incorporando las reglas de medicación restringida preespecificadas. Las diferencias en las estimaciones de tratamiento y los IC del 95 % asociados se ponderaron y calcularon utilizando un enfoque CMH estratificado.

Figura 15: Respuesta a la BICLA por raza.

BICLA: evaluación compuesta del lupus basada en el grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas; IC: intervalo de confianza; CMH: enfoque de Cochran-Mantel-Haenszel. ^aFaltaban datos de TULIP-1 para 8 pacientes tanto en el grupo de 300 mg de placebo como en el grupo de 300 mg de anifrolumab. Los datos de TULIP-1 se analizaron incorporando las reglas de medicación restringida preespecificadas. Las diferencias en las estimaciones de tratamiento y los IC del 95 % asociados se ponderaron y calcularon utilizando un enfoque CMH estratificado. Los datos agrupados de TULIP están sujetos a una confirmación final.

Figura 16: Respuesta a la BICLA por región geográfica.

BICLA: evaluación compuesta del lupus basada en un grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas; IC: intervalo de confianza; CMH: enfoque de Cochran-Mantel-Haenszel. ^aLos países de cada región geográfica se definen en la diapositiva 7; ^bdiferencia de tratamiento (IC del 95 %) para el resto del mundo: TULIP-1, -6,7 (-65,3, 51,9); TULIP-2, 66,7 (6,6, 100,0); agrupados, 26,9 (-15,1, 69,0). Los datos de TULIP-1 se analizaron incorporando las reglas de medicación restringida preespecificadas. Las diferencias en las estimaciones de tratamiento y los IC del 95 % asociados se ponderaron y calcularon utilizando un enfoque CMH estratificado.

Figura 17: Respuesta a la BICLA según SLEDAI-2K en la selección.

BICLA: evaluación compuesta del lupus basada en el grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas; IC: intervalo de confianza; CMH: enfoque de Cochran-Mantel-Haenszel; SLEDAI-2K: índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico 2000. Los datos de TULIP-1 se analizaron incorporando las reglas de medicación restringida preespecificadas. Las diferencias en las estimaciones de tratamiento y los IC del 95 % asociados se ponderaron y calcularon utilizando un enfoque CMH estratificado.

Figura 18: Respuesta a la BICLA según la dosis inicial de corticosteroides orales.

BICLA: evaluación compuesta del lupus basada en un grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas; IC: intervalo de confianza; CMH: enfoque de Cochran-Mantel-Haenszel; CSO: corticosteroide oral. Los datos de TULIP-1 se analizaron incorporando las reglas de medicación restringida preespecificadas. Las diferencias en las estimaciones de tratamiento y los IC del 95 % asociados se ponderaron y calcularon utilizando un enfoque CMH estratificado.

Figura 19: Respuesta a la BICLA según el estado de distintivo génico del IFN tipo I (selección)

BICLA: Evaluación compuesta del lupus basada en el Grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas; IC: intervalo de confianza; CMH: enfoque de Cochran-Mantel-Haenszel; IFNGS: distintivo génico de interferón tipo I; qPCR, reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa. ^aEl nivel de IFNGS tipo I se clasificó como alto o bajo en un laboratorio central mediante un análisis de sangre total basado en la qPCR de 4 genes. Los datos de TULIP-1 se analizaron incorporando las reglas de medicación restringida preespecificadas. Las diferencias en las estimaciones de tratamiento y los IC del 95 % asociados se ponderaron y calcularon utilizando un enfoque CMH estratificado.

Figura 20: Las exacerbaciones se evaluaron utilizando el BILAG-2004 en pacientes tratados con anifrolumab en comparación con los tratados con placebo en TULIP-2 y TULIP-1.

BILAG: Grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas. Nota: La exacerbación se definió como ≤ 1 nueva puntuación en el dominio A del BILAG-2004 o ≤ 2 nuevas (empeoramiento) puntuaciones en el dominio B del BILAG-2004 B en comparación con la visita del mes anterior.

Figura 21: Tiempo transcurrido hasta la exacerbación final en TULIP-2 y TULIP-1

BILAG: Grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas. Nota: Exacerbación definida como ≤ 1 nueva puntuación en el dominio A del BILAG-2004 o ≤ 2 nuevas puntuaciones (empeoramiento) en el dominio B del BILAG-2004 en comparación con la visita del mes anterior. El tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación se obtiene como datos de la primera exacerbación menos la fecha de la primera administración del producto en investigación. Si el paciente no tuvo una exacerbación, el tiempo de exacerbación se censura al final del tiempo de exposición.

Figura 22: Tasas de exacerbaciones anualizadas hasta la semana 52 en los ensayos TULIP.

Figura 23: Porcentaje de pacientes con 1, 2 o tres o más exacerbaciones del LES durante la semana 52 en los ensayos TULIP.

BILAG: Grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas; LES: lupus eritematoso sistémico. Las exacerbaciones se definieron como ≤ 1 nueva puntuación en el dominio de órgano A del BILAG-2004 o ≤ 2 nuevas puntuaciones en el dominio de órgano B del BILAG-2004 en comparación con la visita anterior.

Figura 24: Porcentaje de pacientes que logran una respuesta del CLASI-A a lo largo del tiempo en pacientes con LES que reciben anifrolumab y placebo: Datos agrupados de TULIP-1 y TULIP-2.

CLASI: Índice de área y gravedad de la enfermedad del lupus eritematoso cutáneo; CLASI-A: puntuación de actividad del CLASI; n: número de pacientes en análisis; N: número de pacientes en el grupo de tratamiento; NA: no disponible; CSO: corticosteroides orales. Una respuesta se define como una reducción $\leq 50\%$ en la puntuación de actividad del CLASI con respecto al valor de referencia en los pacientes con un valor de referencia del CLASI-A ≤ 10 . Las tasas de respuesta se calculan utilizando un enfoque de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado, donde los factores de estratificación son la puntuación del SLEDAI-2K en la selección. Dosificación de CSO el día 1, resultado de la prueba de distintivo génico del IFN tipo I en la selección y el estudio (TULIP-1 y TULIP-2). Se presentan valores P nominales, * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$.

Figura 25: El tiempo transcurrido hasta la respuesta del CLASI-A se mantuvo hasta la semana 52 en pacientes con LES que recibieron anifrolumab y placebo: TULIP-1 y TULIP-2.

CLASI: Índice de área y gravedad de la enfermedad del lupus eritematoso cutáneo; CLASI-A: puntuación de actividad del CLASI; n: número de pacientes en análisis; N: número de pacientes en el grupo de tratamiento; NA: no disponible; CSO: corticosteroides orales. Una respuesta se define como una reducción $\leq 50\%$ en la puntuación de actividad del CLASI con respecto al valor de referencia en los pacientes con un valor de referencia del CLASI-A ≤ 10 . Los cocientes de riesgo y el IC del 95 % se estimaron utilizando un modelo de regresión de Cox con grupos de tratamiento con estratificación (puntuación del SLEDAI-2K en la selección. Dosificación de CSO del día 1, estudio y resultado de la prueba de distintivo génico del IFN tipo I en la selección como covariables).

Figura 26: Respuesta del CLASI-A en la semana 12 según el CLASI-A de referencia con umbrales de respuesta del 50 % y el 75 %: TULIP-1 y TULIP-2

Figura 27: Respuesta cutánea del CLASI-A: Ejemplo de un paciente después del tratamiento con anifrolumab (300 mg).

CLASI-A: actividad del Índice de área y gravedad de la enfermedad del lupus eritematoso cutáneo. Una respuesta se define como una reducción $\geq 50\%$ en CLASI-A con respecto al valor de referencia en los pacientes con una CLASI-A de referencia ≥ 10 . En total, 13 pacientes tratados con anifrolumab de 5 centros participaron en fotografías de la piel; 2 pacientes obtuvieron una respuesta del CLASI-A en la semana 12.

Figura 28: Las exacerbaciones y el uso de glucocorticoides orales en pacientes que responden a la BICLA frente a las que no responden.

Figura 28A: Pacientes con ≥ 1 exacerbación BILAG-2004 hasta la semana 52. Las barras de error representan un IC del 95 %. **Figura 28B:** Cambio medio de LS en la dosis diaria de glucocorticoides orales desde el inicio del estudio hasta la semana 52 en todos los pacientes, independientemente de la dosis de glucocorticoides orales de referencia. Las barras de error representan un IC del 95 %. **Figura 28C:** Pacientes que lograron una reducción sostenida de la dosis de glucocorticoides orales a $\leq 7,5$ mg/día entre los pacientes que recibieron una dosis de glucocorticoides orales ≥ 10 mg/día a partir del valor de referencia. Reducción sostenida de la dosis de glucocorticoides orales definida como una dosis de glucocorticoides orales $\leq 7,5$ mg/día sostenida desde la semana 40 a la 52. Las barras de error representan un IC del 95 %. **Figura 28D:** AUC de glucocorticoides orales hasta la semana 52 para todos los pacientes, independientemente de la dosis de glucocorticoides orales de referencia. Las barras de error representan SD. Los valores A-D, de diferencia de tasas, de IC y P nominal se calcularon utilizando un enfoque de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado. AUC: área bajo la curva; BICLA: Evaluación compuesta del lupus basada en el Grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas; BILAG: Grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas; IC: intervalo de confianza; LS: mínimos cuadrados; DE: desviación estándar.

Figura 29: Respuesta de PRO en la semana 52 en los pacientes que respondieron a la BICLA frente a los que no respondieron.

Pacientes con respuesta en (**figura 29A**) FACIT-F, definida como una mejora desde el inicio del estudio hasta la semana 52 $> 3,4$; (**figura 29B**) RCF de SF-36, definido como un aumento desde el inicio del estudio hasta la semana 52 $> 3,4$ en el dominio del RCF; y (**figura 29C**) RCM de SF-36, definido como un aumento desde el inicio del estudio hasta la semana 52 $> 4,2$ en el dominio del RCM. **FIGURAS 28A-C:** Las barras de error representan un IC del 95 %. Las tasas de respuesta, los IC y los valores P nominales se calcularon utilizando un enfoque de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado. **Figura 28D:** El cambio medio de LS desde el inicio del estudio hasta la semana 52 en la puntuación de la evaluación global del paciente. Las barras de error representan un IC del 95 %. Los valores de la diferencia media de LS, IC y P nominal se calcularon mediante medidas repetidas de un modelo mixto. BICLA: Evaluación compuesta del lupus basada en el grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas; FACIT-F: evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas-fatiga; RCM: resumen del componente mental; RCF: resumen del componente físico; PRO: resultado informado por el paciente; EGP: evaluación global del paciente; SF-36: encuesta de salud de formato abreviado 36.

Figura 30: Cambio con respecto al valor de referencia en SLEDAI-2K y EGM en los pacientes que respondieron a BICLA frente a los no que respondieron.

Cambio desde el inicio del estudio hasta la semana 52 en SLEDAI-2K (**figura 30A**) y EGM (**figura 30B**). Las barras de error representan el 95 % de IC. La diferencia media de LS, los IC y los valores *P* nominales se calcularon utilizando medidas repetidas de modelos mixtos. BICLA: Evaluación compuesta del lupus basada en el Grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas; BILAG: Grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas; IC: intervalo de confianza; LS: mínimos cuadrados; EGM: Evaluación global del médico; SLEDAI-2K: Índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico 2000.

Figura 31: Pacientes con una respuesta del CLASI-A en la semana 52 (definida como una reducción ≥ 50 % desde el inicio del estudio hasta la semana 52) entre los pacientes con una puntuación del CLASI-A ≥ 10 a partir del valor de referencia.

Las tasas de respuesta, los IC y los valores *P* nominales se calcularon utilizando un enfoque de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado. **Figura 31B**: cambio en la media de mínimos cuadrados en el recuento de articulaciones desde el inicio del estudio hasta la semana 52 para las articulaciones activas (definidas como una articulación con inflamación y dolor), dolorosas a la palpación e inflamadas. Las barras de error representan el 95 % de IC. La diferencia media de LS, los IC y los valores *P* nominales se calcularon utilizando medidas repetidas de modelos mixtos. BICLA: Evaluación compuesta del lupus basada en el BILAG; BILAG-2004: Grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas-2004; IC: intervalo de confianza; CLASI-A: actividad del Índice de área y gravedad de la enfermedad del lupus eritematoso cutáneo; LS: mínimos cuadrados. Respuesta del CLASI-A y recuentos de articulaciones entre los pacientes que respondieron y los no que respondieron a la BICLA. A,

Descripción detallada

La presente invención se define en las reivindicaciones.

La descripción se refiere a métodos y composiciones para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES). Específicamente, la descripción se refiere a métodos que comprenden administrar anifrolumab a un sujeto que lo necesite.

Como se utiliza según la presente descripción, salvo que se indique lo contrario, se entenderá que todos los términos técnicos y científicos tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la técnica. A menos que el contexto exija lo contrario, los términos en singular incluirán el plural y los términos en plural incluirán el singular.

Sin limitar la descripción, en la presente memoria se describen varias realizaciones de la descripción con fines ilustrativos.

Sujeto

El término “sujeto” pretende incluir animales humanos y no humanos, particularmente mamíferos. El sujeto puede ser un paciente humano adulto. El sujeto puede ser un paciente con LES de moderado a grave.

Tratamiento

Los términos “tratamiento” o “tratar”, como se utiliza en la presente memoria, se refieren tanto al tratamiento terapéutico como a las medidas profilácticas o preventivas. Entre los sujetos que necesitan tratamiento se incluyen aquellos que tienen LES, así como aquellos propensos a tener LES o aquellos en los que se debe prevenir el LES. En algunas realizaciones, los métodos descritos en la presente memoria se pueden utilizar para tratar el LES.

Administración

Los términos “administración” o “administrar”, como se utiliza en la presente memoria, se refieren a proporcionar, poner en contacto y/o administrar un compuesto o compuestos mediante cualquier vía apropiada para lograr el efecto deseado. La administración puede incluir, pero no se limita a, oral, sublingual, parenteral (p. ej., inyección intravenosa, subcutánea, intracutánea, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasínovial, intraesternal, intratecal, intracranial o intracraneal), transdérmica, tópica, bucal, rectal, vaginal, nasal, oftálmica, mediante inhalación e implantes.

Composición farmacéutica

La expresión “composición farmacéutica”, como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un compuesto o composición capaz de inducir un efecto terapéutico deseado cuando se administra adecuadamente a un sujeto. En algunas realizaciones, la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un anticuerpo de la descripción.

Los términos “portador farmacéuticamente aceptable” o “portador fisiológicamente aceptable”, como se utiliza en la presente memoria, se refieren a uno o más materiales de formulación adecuados para lograr o mejorar la administración de uno o más anticuerpos de la descripción.

5 Fragmento de unión al antígeno

El término “fragmento de unión al antígeno” se refiere a uno o más fragmentos de un anticuerpo que conservan la capacidad de unirse específicamente al antígeno. Los ejemplos de fragmentos de unión al antígeno incluyen los siguientes: Fragmento Fab, fragmento F(ab')₂, fragmento Fd, fragmento Fv, fragmento dAb, así como un scFv.

10 Lupus eritematoso sistémico (LES)

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad reumática autoinmunitaria crónica, multisistémica e incapacitante de etiología desconocida. El lupus eritematoso sistémico afecta predominantemente a mujeres en edad fértil, y un estudio reciente informa que la proporción entre mujeres y hombres en edad fértil es de aproximadamente 12:1. Se carece en gran medida de datos precisos sobre la incidencia y prevalencia actuales del LES; sin embargo, hay numerosos indicios de que el LES es más común en poblaciones no caucásicas; por ejemplo, en los Estados Unidos de América (EE. UU.), el LES es más frecuente en afroamericanos, hispanos y asiáticos que en caucásicos. Como resultado, la prevalencia del LES varía de un país a otro. Además, la variabilidad de la prevalencia del LES dentro de los países parece depender de las diferencias raciales y genéticas, los factores socioeconómicos complejos y la edad; la incidencia de la enfermedad en las mujeres usualmente es más alta entre los 15 y los 44 años de edad.

Las manifestaciones clínicas del LES pueden incluir síntomas constitucionales, alopecia y erupciones cutáneas, serositis, artritis inflamatoria, enfermedad renal, vasculitis sistémica, linfadenopatía, esplenomegalia, anemia hemolítica, disfunción cognitiva y otras afectaciones del sistema nervioso central (SNC). Estas manifestaciones de la enfermedad causan una carga significativa de enfermedad y pueden provocar una disminución de la función física, la pérdida del empleo, una disminución de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y una reducción de la esperanza de vida en unos 10 años. El aumento de las hospitalizaciones y los efectos secundarios de los medicamentos, incluidos los corticosteroides orales crónicos (CSO) y otros tratamientos inmunosupresores, aumentan la carga de enfermedad en el LES. Actualmente, el belimumab es el único tratamiento nuevo para el LES que ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en aproximadamente 50 años desde que se aprobó el uso de la hidroxiquina para el lupus discoide y el LES. Por lo demás, el tratamiento estándar actual para el LES (SOC SLE, por sus siglas en inglés) consiste en medicamentos para el lupus eritematoso no aprobados.

Se han identificado diferentes patrones de actividad de la enfermedad en el LES. En un estudio de cohorte realizado por Petri y colegas se pusieron de manifiesto tres patrones de actividad del LES: actividad crónica, con recaídas y remisiones e inactividad prolongada. El patrón crónico activo fue el patrón más frecuente y representó aproximadamente la mitad del total de años-persona seguidos en este estudio de cohorte del LES. La actividad promedio de la enfermedad fue moderadamente grave en los pacientes con enfermedad crónica activa, lo que sugiere que se produce una morbilidad significativa en este subgrupo. Además, la mayoría de los pacientes con enfermedad crónica activa presentaron una superposición de exacerbaciones moderadas o graves durante el seguimiento. Un segundo patrón de enfermedad con recaídas y remisiones se presentó en poco más de una cuarta parte de los pacientes, y la actividad promedio de la enfermedad tendió a ser leve durante los períodos de remisión de la enfermedad. El patrón menos común fue la inactividad prolongada, que se produjo en poco menos de una cuarta parte de los pacientes.

Si bien la terapia no autorizada ha mejorado en los últimos años, el pronóstico a largo plazo sigue siendo malo. En comparación con la población general, la mortalidad general en el LES aumenta con una tasa de mortalidad estandarizada (SMR; definida como la relación entre el número de muertes observadas y las muertes esperadas) de 2,4 en una gran cohorte internacional de 9457 pacientes con un seguimiento de más de 70.000 pacientes-año. En este estudio, la mortalidad varió según la región geográfica y fue mayor en las mujeres, en los pacientes menores de 40 años (SMR: 10,7, intervalo de confianza [IC] del 95 % de 9,5-11,9) y en los pacientes con una duración de la enfermedad inferior a 1 año (SMR: 5,4, IC del 95 % de 4,7-6,3). Las principales causas de muerte fueron las enfermedades circulatorias (SMR: 1,7, IC del 95 % de 1,5-1,9), las infecciones (SMR: 5,0, IC del 95 % de 3,7-6,7) y las causas renales (SMR: 7,9, IC del 95 % de 5,5-11,0). Otros estudios prospectivos han informado de tasas de mortalidad elevadas entre los pacientes con LES con enfermedad grave y/o activa.

Existe una importante necesidad médica insatisfecha en el tratamiento del LES, particularmente en pacientes con enfermedad de moderada a grave. El belimumab es el único tratamiento nuevo para el LES que ha sido aprobado por la FDA en aproximadamente 50 años desde que se aprobó el uso de la hidroxiquina para el lupus discoide y el LES. Muchos fármacos que se utilizan actualmente para tratar el LES, tales como la azatioprina, la ciclofosfamida y el micofenolato mofetil/ácido micofenólico, no han sido aprobados para la enfermedad. Otros tratamientos disponibles incluyen los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los analgésicos para la fiebre, la artralgia y la artritis; y los protectores solares tópicos para minimizar la fotosensibilidad. Se pueden añadir agentes antimaláricos (p. ej., hidroxiquina) y corticosteroides para controlar la artralgia, la artritis y las erupciones cutáneas. Frecuentemente, suspender por completo el tratamiento con corticosteroides en los pacientes con enfermedad moderada o grave

resulta difícil, lo que provoca una morbilidad a largo plazo y puede contribuir a una muerte cardiovascular temprana. Incluso la prednisona en dosis bajas, si se utiliza como tratamiento prolongado, conlleva un mayor riesgo de efectos secundarios.

5 Ensayos clínicos

Fase 2/Fase II/estudios fundamentales

10 Los estudios de fase II recopilan datos preliminares sobre la eficacia. En los estudios de fase 2, los investigadores administran el fármaco a un grupo de pacientes con la enfermedad o afección para la que se desarrolla el fármaco. Estos estudios, que típicamente involucran a unos pocos cientos de pacientes, no son lo suficientemente amplios como para demostrar si el fármaco será beneficioso. En cambio, los estudios de fase 2 proporcionan a los investigadores datos de seguridad adicionales. Los investigadores utilizan estos datos para refinar las preguntas de investigación, desarrollar métodos de investigación y diseñar nuevos protocolos de investigación de fase 3.

15 *Fase 3/Fase III/estudios o ensayos fundamentales*

Los investigadores diseñan estudios de fase 3 para demostrar si un producto ofrece o no un beneficio de tratamiento a una población específica. A veces conocidos como estudios fundamentales, estos estudios involucran de 300 a 3000 participantes. Los estudios de fase 3 proporcionan la mayoría de los datos de seguridad. En estudios anteriores, es posible que los efectos secundarios menos frecuentes no se hayan detectado. Debido a que estos estudios son más amplios y de mayor duración, es más probable que los resultados muestren efectos secundarios prolongados o poco frecuentes. Los organismos reguladores, tales como la EMA y la FDA, usualmente exigen un ensayo clínico de fase III que demuestre que el producto es seguro y al menos tan eficaz (si no mejor) que los medicamentos disponibles, antes de aprobar un nuevo medicamento. Los ensayos clínicos de fase III usualmente fracasan, incluso si están precedidos por un ensayo clínico de fase II exitoso.

CLASI (índice de área e intensidad de la enfermedad del lupus eritematoso cutáneo)

30 El CLASI es una herramienta que se utiliza para medir la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Una disminución de 4 puntos o un 20 % en la puntuación de actividad del CLASI se considera comúnmente como un límite para clasificar a los sujetos como pacientes que respondieron al tratamiento. En realizaciones particulares, el tratamiento con anifrolumab da como resultado una reducción de al menos un 50 % en la puntuación del CLASI de un sujeto en comparación con la puntuación de referencia del sujeto.

35 El CLASI es un índice validado que se utiliza para evaluar las lesiones cutáneas del LES y consiste en 2 puntuaciones distintas: la primera resume la actividad inflamatoria de la enfermedad; la segunda es una medida del daño causado por la enfermedad. La puntuación de actividad tiene en cuenta el eritema, escamas/hipertrofia, lesiones de las membranas mucosas, caída reciente del cabello y alopecia no cicatricial. La puntuación de daño representa la discromía, cicatrización/atrofia/paniculitis y la cicatrización del cuero cabelludo. Se pregunta a los sujetos si su discromía duró 12 meses o más, en cuyo caso la puntuación de discromía se duplica. Cada uno de los parámetros anteriores se mide en 13 localizaciones anatómicas diferentes, incluidas específicamente porque están involucradas más frecuentemente en el lupus eritematoso cutáneo (LEC). Se mide la lesión más intensa de cada zona.

45 En realizaciones particulares, el tratamiento con anifrolumab reduce la puntuación del CLASI de un sujeto al menos en la semana 8, la semana 12, la semana 24, la semana 36, la semana 48 o la semana 52 del tratamiento. En realizaciones particulares, el tratamiento con anifrolumab reduce la puntuación del CLASI de un sujeto al menos en la semana 8. En realizaciones particulares, el tratamiento con anifrolumab reduce la puntuación del CLASI de un sujeto al menos en la semana 12.

50 En realizaciones particulares, se proporciona en la presente memoria un método para tratar el lupus eritematoso sistémico en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de anifrolumab, en donde el tratamiento da como resultado una reducción en la puntuación del Índice de área y gravedad de la enfermedad del lupus eritematoso cutáneo (CLASI) en comparación con un paciente que recibe placebo.

55 Corticosteroides orales

Los corticosteroides orales incluyen prednisona, cortisona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona y triamcinolona.

60 En realizaciones particulares, se proporciona en la presente memoria un método para tratar el lupus eritematoso sistémico en un sujeto que lo necesite, en donde el sujeto se está tratando con corticosteroides orales, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de anifrolumab, en donde el tratamiento da como resultado una reducción de la dosis de corticosteroides orales en el sujeto a al menos $\leq 5,5$ mg/día, $\leq 6,5$ mg/día, $\leq 7,5$ mg/día o $\leq 8,5$ mg/día. En realizaciones particulares, la reducción de la dosis de corticosteroides orales en el sujeto se reduce a

al menos $\leq 7,5$ mg/día. En realizaciones particulares, el tratamiento da como resultado una reducción en la dosis de corticosteroides orales en el sujeto ≥ 10 mg/día a $\leq 7,5$ mg/día.

En realizaciones particulares, se proporciona en la presente memoria un método para tratar el lupus eritematoso sistémico en un sujeto que lo necesite, en donde el sujeto se está tratando con corticosteroides orales, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de anifrolumab, en donde el tratamiento da como resultado una reducción de la dosis de corticosteroides orales en el sujeto a al menos $\leq 5,5$ mg/día, $\leq 6,5$ mg/día de prednisona o dosis de equivalente de prednisona, $\leq 7,5$ mg/día de prednisona o dosis de equivalente de prednisona, o $\leq 8,5$ mg/día de prednisona o dosis de equivalente de prednisona. En realizaciones particulares, la reducción de la dosis de corticosteroides orales en el sujeto se reduce a al menos $\leq 7,5$ mg/día. En realizaciones particulares, el tratamiento da como resultado una reducción de la dosis de corticosteroides orales en el sujeto de ≥ 10 mg/día a $\leq 7,5$ mg/día de prednisona o dosis equivalente de prednisona.

Se muestran ejemplos de dosis equivalentes de prednisona oral en la Tabla 2.

Tabla 2: Ejemplos de dosis equivalentes de prednisona oral

Prednisona oral y equivalentes		Dosis equivalente				
Prednisona oral		7,5 mg	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
Cortisona		37,5 mg	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg
Hidrocortisona		30 mg	40 mg	80 mg	120 mg	160 mg
Metilprednisolona		6 mg	8 mg	16 mg	24 mg	32 mg
Prednisolona		7,5 mg	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
Triamcinolona		6 mg	8 mg	16 mg	24 mg	32 mg

Articulaciones dolorosas e inflamadas

El recuento de articulaciones inflamadas y dolorosas se basa en las articulaciones del hombro izquierdo y derecho, el codo, la muñeca, las articulaciones metacarpofalángicas (MCP) 1, MCP2, MCP3, MCP4, MCP5, interfalángica proximal (PIP) 1, PIP2, PIP3, PIP4, PIP5 de las extremidades superiores y la rodilla izquierda y derecha de las extremidades inferiores. Una articulación activa para la evaluación del recuento de articulaciones se define como una articulación con dolor e hinchazón.

En realizaciones particulares, se proporciona en la presente memoria un método para tratar el lupus eritematoso sistémico en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de anifrolumab, en donde el tratamiento da como resultado una mejora de al menos un 50 % con respecto al valor de referencia del recuento de articulaciones dolorosas a la palpación y del recuento de articulaciones inflamadas en comparación con un paciente que recibe placebo.

Regímenes de dosificación

La dosis del anifrolumab que se administrará al sujeto variará dependiendo, en parte, del tamaño (peso corporal, superficie corporal o tamaño del órgano) y del estado (la edad y el estado de salud general) del sujeto.

En realizaciones particulares, al sujeto se le administran una o más dosis fijas de anifrolumab, en donde la dosis es de 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg o 350 mg. En algunas realizaciones, al sujeto se le administran una o más dosis fijas de anifrolumab, en donde la dosis es de 300 mg.

En realizaciones particulares, el anifrolumab se administra durante un período de tratamiento de dos semanas, durante un período de tratamiento de cuatro semanas, durante un período de tratamiento de seis semanas, durante un período de tratamiento de ocho semanas, durante un período de tratamiento de doce semanas, durante un período de tratamiento de veinticuatro semanas o durante un período de tratamiento de un año o más. En realizaciones particulares, el anifrolumab se administra durante un período de tratamiento de tres semanas, durante un período de tratamiento de seis semanas, durante un período de tratamiento de nueve semanas, durante un período de tratamiento de doce semanas, durante un período de tratamiento de veinticuatro semanas o durante un período de tratamiento de un año o más. En realizaciones particulares, el anifrolumab se administra durante al menos 52 semanas.

En realizaciones particulares, el anifrolumab se administra cada semana, cada dos semanas, cada cuatro semanas, cada seis semanas, cada ocho semanas, cada diez semanas o cada doce semanas.

Métodos de administración

Quando se utilizan para la administración *in vivo*, las formulaciones de la descripción deben ser estériles. Las formulaciones de la descripción pueden esterilizarse mediante diversos métodos de esterilización, que incluyen, por ejemplo, filtración estéril o radiación. En una realización, la formulación se esteriliza por filtración con un filtro preesterilizado de 0,22 micrómetros. Las composiciones estériles para inyección se pueden formular según la práctica farmacéutica convencional, tal como se describe en “Remington: The Science & Practice of Pharmacy”, 21.^a ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005).

En algunas realizaciones, el inhibidor del IFN tipo I se puede formular para vías de administración particulares, tales como la administración oral, nasal, pulmonar, tópica (incluidas la bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Los términos “administración parenteral” y “administrado por vía parenteral”, como se utiliza en la presente memoria, se refieren a modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, usualmente mediante inyección, e incluyen, sin limitación, inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, epidural e intraesternal, e infusión.

En algunas realizaciones, el anifrolumab se puede formular para vías de administración particulares, tales como la administración oral, nasal, pulmonar, tópica (incluida la bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Los términos “administración parenteral” y “administrado por vía parenteral”, como se utiliza en la presente memoria, se refieren a modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, usualmente mediante inyección, e incluyen, sin limitación, inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, epidural e intraesternal, e infusión.

Formulaciones

Las formulaciones se pueden presentar en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquier método conocido en la técnica de la farmacia. Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en la formulación de la presente descripción se pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un sujeto, la composición y el modo de administración en particular, sin causar toxicidad al sujeto (p. ej., “una cantidad terapéuticamente eficaz”). Las dosis también se pueden administrar mediante infusión continua (tal como mediante una bomba). La dosis administrada también puede depender de la vía de administración.

La composición farmacéutica puede comprender aproximadamente 150 mg/ml de anifrolumab.

La composición farmacéutica puede comprender 50 mM de HCl de lisina.

La composición farmacéutica puede comprender 130 mM de dihidrato de trehalosa.

La composición farmacéutica puede comprender polisorbato 80 al 0,05 %.

La composición farmacéutica puede comprender 25 mM de histidina/HCl de histidina.

La composición farmacéutica puede tener un pH de 5,9.

Prueba de interferón

Se considera que el IFN tipo I sea importante en la patogénesis de la enfermedad del LES y el anifrolumab tiene como objetivo la inhibición de esta trayectoria. Para entender la relación entre la expresión del IFN de tipo I y la respuesta a la terapia anti-IFN, es necesario saber si la enfermedad de un sujeto está impulsada por la activación del IFN de tipo I. Sin embargo, la medición directa de la proteína objetivo sigue siendo un desafío. Como tal, se desarrolló un marcador basado en la transcripción para evaluar el efecto de la sobreexpresión de la proteína diana en un conjunto específico de marcadores de ARNm. La expresión de estos marcadores se detecta fácilmente en la sangre completa y demuestra una correlación con la expresión en el tejido enfermo, tal como la piel, en el LES. La distribución bimodal de las puntuaciones de transcripción para los sujetos con LES respalda la definición de una subpoblación con niveles altos y bajos en la prueba de IFN. La prueba de IFN tipo I se describe en el documento WO2011028933 A1.

Anifrolumab

El anifrolumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el IFNAR1 (el receptor de los interferones α , β y ω). Las descripciones relacionadas con el anifrolumab se pueden encontrar en la patente US-7.662.381 y la patente US-9.988.459.

El anifrolumab es un anticuerpo monoclonal que se une al IFNAR con alta afinidad y especificidad. El anticuerpo es un anticuerpo bloqueador (antagonista) del IFNAR y bloquea la actividad de los ligandos del receptor, es decir, los

interferones tipo I, tales como el interferón α y el interferón β . Por lo tanto, el anifrolumab proporciona una regulación por disminución de la señalización del IFNAR y, por lo tanto, la supresión de los genes inducibles por el IFN.

Tabla 3: Secuencias de anifrolumab

5	Anifrolumab VH (SEQ ID NO: 1)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFT NYWIA WVRQMPGKGLESMGII YPGD DEIRYSPSFQG QVTTISADKSITTAYLQWSSLKADETAMYYCAR HDIEGFDY WGRG TLVTVSS
10	Anifrolumab VL (SEQ ID NO: 2)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSC RASQSVSSSFFA WYQQKPGQAPRLLIY GASSR ATGIPDRLSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQQYDSSAIT FGQGTRLEIK
	HCDR1 (SEQ ID NO: 3)	NYWIA
	HCDR2 (SEQ ID NO: 4)	IIYPGDSDIRYSPSFQG
15	HCDR3 (SEQ ID NO: 5)	HDIEGFDY
	LCDR1 (SEQ ID NO: 6)	RASQSVSSSFFA
	LCDR2 (SEQ ID NO: 7)	GASSRAT
20	LCDR3 (SEQ ID NO: 8)	QQYDSSAIT

Por lo tanto, el anifrolumab es un anticuerpo que comprende una HCDR1, una HCDR2 y una HCDR3 de la Id. de sec. n.º 3, la Id. de sec. n.º 4, y la SEQ ID NO: 5, respectivamente (o una variante funcional de las mismas); y una LCDR1, LCDR2 y LCDR3 de la SEQ ID NO: 6, la Id. de sec. n.º 7, y la SEQ ID NO: 8, respectivamente (o una variante funcional de los mismos). Con más detalle, el anifrolumab, tal como se menciona en la presente memoria, es un anticuerpo que comprende un VH de la Id. de sec. n.º 1 y una VL de la SEQ ID NO: 2 (o una variante funcional de los mismos).

La presente invención abarca los anticuerpos definidos en la presente memoria que tienen las secuencias de CDR citadas o secuencias variables de cadena pesada y ligera (anticuerpos de referencia [anifrolumab]), así como variantes funcionales de los mismos. Una “variante funcional” se une al mismo antígeno objetivo al que se une el anticuerpo de referencia (anifrolumab). Las variantes funcionales pueden tener una afinidad diferente por el antígeno diana en comparación con el anticuerpo de referencia, pero se prefiere sustancialmente la misma afinidad.

En una realización, las variantes funcionales de un anticuerpo de referencia (anifrolumab) muestran una variación de secuencia en una o más CDR en comparación con las secuencias de CDR de referencia correspondientes. Por lo tanto, una variante de anticuerpo funcional puede comprender una variante funcional de una CDR. Cuando el término “variante funcional” se utiliza en el contexto de una secuencia de CDR, esto significa que la CDR tiene como máximo 2, preferiblemente como máximo 1, diferencias de aminoácidos en comparación con una secuencia de CDR de referencia correspondiente, y cuando se combina con las 5 CDR restantes (o variantes de las mismas) permite que el anticuerpo variante se una al mismo antígeno objetivo al que se une el anticuerpo de referencia (anifrolumab) y, preferiblemente, muestre la misma afinidad por el antígeno objetivo que la del anticuerpo de referencia (anifrolumab).

Sin pretender imponer ninguna teoría, dado que el anifrolumab ataca (p. ej., bloquea o antagoniza) el IFNAR, se cree que el anifrolumab trata una enfermedad (tal como el LES) bloqueando la señalización iniciada por los interferones (IFN) tipo I. Se sabe que los IFN tipo I son importantes impulsores de la inflamación (p. ej., al coordinar la respuesta del interferón tipo I) y, por lo tanto, desempeñan un papel fundamental en el sistema inmunitario. Sin embargo, la desregulación de la señalización del IFN tipo I puede conducir a niveles aberrantes (p. ej., aberrantemente altos) de inflamación y autoinmunidad. Esta desregulación de los interferones IFN tipo I se ha descrito en numerosas enfermedades autoinmunitarias.

Por ejemplo, una variante del anticuerpo de referencia (anifrolumab) puede comprender:

- una CDR1 de cadena pesada que tiene como máximo 2 diferencias de aminoácidos en comparación con la Id. de sec. n.º 3;
- una CDR2 de cadena pesada que tiene como máximo 2 diferencias de aminoácidos en comparación con la Id. de sec. n.º 4;
- una CDR3 de cadena pesada que tiene como máximo 2 diferencias de aminoácidos en comparación con la Id. de sec. n.º 5;
- una CDR1 de cadena ligera que tiene como máximo 2 diferencia de aminoácidos en comparación con la Id. de sec. n.º 6;
- una CDR2 de cadena ligera que tiene como máximo 2 diferencias de aminoácidos en comparación con la Id. de sec. n.º 7; y

- una CDR3 de cadena ligera que tiene como máximo 2 diferencias de aminoácidos en comparación con la Id. de sec. n.º: 8;

5 en donde el anticuerpo variante se une al objetivo del anifrolumab (p. ej., IFNAR) y preferiblemente con la misma afinidad.

Preferiblemente, una variante del anticuerpo de referencia (anifrolumab) puede comprender:

- 10 • una CDR1 de cadena pesada que tiene como máximo 1 diferencia de aminoácidos en comparación con la Id. de sec. n.º: 3;

- una CDR2 de cadena pesada que tiene como máximo 1 diferencia de aminoácidos en comparación con la Id. de sec. n.º: 4;

- 15 • una CDR3 de cadena pesada que tiene como máximo 1 diferencia de aminoácidos en comparación con la Id. de sec. n.º: 5;

- 20 • una CDR1 de cadena ligera que tiene como máximo 1 diferencia de aminoácidos en comparación con la Id. de sec. n.º: 6;

- una CDR2 de cadena ligera que tiene como máximo 1 diferencia de aminoácidos en comparación con la Id. de sec. n.º: 7; y

- 25 • una CDR3 de cadena ligera que tiene como máximo 1 diferencia de aminoácidos en comparación con la Id. de sec. n.º: 8;

en donde el anticuerpo variante se une al objetivo del anifrolumab (p. ej., IFNAR) y preferiblemente con la misma afinidad.

30 En una realización, un anticuerpo variante puede tener como máximo 5, 4 o 3 diferencias de aminoácidos en total en las CDR del mismo en comparación con un anticuerpo de referencia correspondiente (anifrolumab), con la condición de que haya como máximo 2 (opcionalmente como máximo 1) diferencias de aminoácidos por CDR. Preferiblemente, un anticuerpo variante tiene como máximo 2 (opcionalmente como máximo 1) diferencias de aminoácidos en total en las CDR del mismo en comparación con un anticuerpo de referencia correspondiente (anifrolumab), con la condición de que haya como máximo 2 diferencias de aminoácidos por CDR. Más preferiblemente, un anticuerpo variante tiene como máximo 2 (opcionalmente como máximo 1) diferencias de aminoácidos en total en las CDR del mismo en comparación con un anticuerpo de referencia correspondiente (anifrolumab), con la condición de que haya como máximo 1 diferencia de aminoácidos por CDR.

40 La diferencia de aminoácidos puede ser una sustitución, inserción o delección de aminoácidos. En una realización, la diferencia de aminoácidos es una sustitución conservadora de aminoácidos como se describe en la presente memoria.

45 En una realización, un anticuerpo variante puede tener como máximo 5, 4 o 3 diferencias de aminoácidos en total en las regiones marco del mismo en comparación con un anticuerpo de referencia correspondiente (anifrolumab), con la condición de que haya como máximo 2 (opcionalmente como máximo 1) diferencias de aminoácidos por región marco. Preferiblemente, un anticuerpo variante tiene como máximo 2 (más preferiblemente como máximo 1) diferencias de aminoácidos en total en las regiones marco del mismo en comparación con un anticuerpo de referencia correspondiente (anifrolumab), con la condición de que haya como máximo 2 diferencias de aminoácidos por región marco. Más preferiblemente, un anticuerpo variante tiene como máximo 2 (más preferiblemente como máximo 1) diferencias de aminoácidos en total en las regiones marco del mismo en comparación con un anticuerpo de referencia correspondiente (anifrolumab), con la condición de que haya como máximo 1 diferencia de aminoácidos por región marco.

55 Por lo tanto, un anticuerpo variante puede comprender una cadena pesada variable y una cadena ligera variable como se describe en la presente memoria, en donde:

la cadena pesada tiene como máximo 14 diferencias de aminoácidos (como máximo 2 diferencias de aminoácidos en cada CDR y como máximo 2 diferencias de aminoácidos en cada región marco) en comparación con una secuencia de cadena pesada de la presente memoria; y

la cadena ligera tiene como máximo 14 diferencias de aminoácidos (como máximo 2 diferencias de aminoácidos en cada CDR y como máximo 2 diferencias de aminoácidos en cada región marco) en comparación con una secuencia de cadena ligera de la presente memoria;

65

en donde el anticuerpo variante se une al mismo antígeno objetivo al que se une el anifrolumab (p. ej., IFNAR) y preferiblemente con la misma afinidad.

5 Las cadenas pesadas o ligeras variantes se pueden denominar “equivalentes funcionales” de las cadenas pesadas o ligeras de referencia.

En una realización, un anticuerpo variante puede comprender una cadena pesada variable y una cadena ligera variable como se describe en la presente memoria, en donde:

10 la cadena pesada tiene como máximo 7 diferencias de aminoácidos (como máximo 1 diferencia de aminoácidos en cada CDR y como máximo 1 diferencia de aminoácidos en cada región marco) en comparación con una secuencia de cadena pesada de la presente memoria; y

15 la cadena ligera tiene como máximo 7 diferencias de aminoácidos (como máximo 1 diferencia de aminoácidos en cada CDR y como máximo 1 diferencia de aminoácidos en cada región marco) en comparación con una secuencia de cadena ligera de la presente memoria;

20 en donde el anticuerpo variante se une al mismo antígeno objetivo al que se une el anifrolumab (p. ej., IFNAR) y preferiblemente con la misma afinidad.

Por lo tanto, en una realización, el inhibidor del receptor de interferón tipo I es el anifrolumab o una variante funcional del mismo.

25 SRI (índice de respuesta al lupus eritematoso sistémico ≥ 4)

Un sujeto alcanza el SRI(4) si se cumplen todos los criterios siguientes:

reducción con respecto al valor de referencia ≥ 4 puntos en el SLEDAI-2K;

30 ningún nuevo sistema de órganos afectado según lo definido por 1 o más elementos del BILAG-2004 A o 2 o más elementos del BILAG-2004 en comparación con el valor de referencia utilizando BILAG-2004;

35 sin empeoramiento con respecto al valor de referencia en la actividad de la enfermedad del lupus de los sujetos, definido por un aumento $\geq 0,30$ puntos en una EVA de 3 puntos de EGM

SRI(X) (X=5, 6, 7 u 8) se define por la proporción de sujetos que satisfacen los siguientes criterios:

40 reducción con respecto al valor de referencia $\geq X$ puntos en el SLEDAI-2K;

ningún nuevo sistema de órganos afectado según lo definido por 1 o más elementos del BILAG-2004 A o 2 o más elementos del BILAG-2004 en comparación con el valor de referencia utilizando BILAG-2004;

45 sin empeoramiento con respecto al valor de referencia en la actividad de la enfermedad del lupus de los sujetos, definido por un

aumento $\geq 0,30$ puntos en una EVA de 3 puntos de EGM

50 BILAG-2004 (Grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas-2004)

55 El BILAG-2004 es un índice traslacional con 9 sistemas de órganos (general, mucocutáneo, neuropsiquiátrico, musculoesquelético, cardiorrespiratorio, gastrointestinal, oftálmico, renal y hemático) que puede captar la intensidad cambiante de las manifestaciones clínicas. Está diseñado con escalas ordinales y no tiene ninguna puntuación global; más bien, registra la actividad de la enfermedad en los diferentes aparatos y sistemas de un vistazo comparando las últimas 4 semanas inmediatas con las 4 semanas anteriores. Se basa en el principio de la intención de tratar de los médicos y clasifica la actividad de la enfermedad en 5 niveles diferentes, del A al E:

60 El grado A representa una enfermedad muy activa que requiere fármacos inmunosupresores y/o una dosis de prednisona >20 mg/día o equivalente

El grado B representa una actividad moderada de la enfermedad que requiere una dosis inferior de corticoesteroides, esteroides tópicos, inmunosupresores tópicos, antimaláricos o AINE

65 El grado C indica una enfermedad leve y estable

El grado D significa que no hay actividad de la enfermedad, pero el sistema se ha visto afectado previamente

El grado E indica que no hay actividad actual ni previa de la enfermedad

- 5 Aunque el BILAG-2004 se desarrolló basándose en el principio de la intención de tratar, el tratamiento no influye en el índice de puntuación. Solo la presencia de manifestaciones activas influye en la puntuación.

BICLA: BICLA (Evaluación compuesta del lupus basada en el BILAG)

- 10 La BICLA es un índice compuesto que originalmente se derivó del consenso de expertos sobre los índices de actividad de la enfermedad. La respuesta de la BICLA se define como (1) al menos una gradación de mejora en las puntuaciones de BILAG en el momento basal en todos los aparatos y sistemas corporales con actividad de la enfermedad moderada o intensa en la entrada (p. ej., todas las puntuaciones A (enfermedad intensa) caen a B (moderada), C (leve) o D (sin actividad) y todas las puntuaciones B caen a C o D); (2) no hay ninguna BILAG A nueva ni más de una puntuación de BILAG B nueva; (3) sin empeoramiento de la puntuación SLEDAI total con respecto al momento basal; (4) sin deterioro significativo ($\leq 10\%$) en la evaluación global por parte del médico; y (5) sin fracaso del tratamiento (inicio de un tratamiento no protocolario).

- 20 Particularmente, un sujeto responde a la BICLA si se cumplen los siguientes criterios:

reducción de todos los BILAG-2004 A de referencia a B/C/D y BILAG-2004 B de referencia a C/D, y ningún empeoramiento del BILAG-2004 en otros sistemas de órganos, según lo definido por 1 nuevo elemento del BILAG-2004 A o más de 1 nuevo elemento BILAG-2004 B;

- 25 sin empeoramiento con respecto al valor de referencia en SLEDAI-2K según lo definido como un aumento con respecto al valor de referencia >0 puntos en SLEDAI-2K;

sin empeoramiento con respecto al valor de referencia en la actividad de la enfermedad del lupus de los sujetos, definido por un aumento $\geq 0,30$ puntos en una EVA de 3 puntos de EGM

- 30 sin interrupción del producto en investigación o uso de medicamentos restringidos más allá del umbral permitido por el protocolo antes de la evaluación

- 35 En realizaciones particulares, el tratamiento con anifrolumab mejora la tasa de respuesta a la BICLA de un sujeto al menos en la semana 8, la semana 12, la semana 24, la semana 36, la semana 48 o la semana 52 del tratamiento. En realizaciones particulares, el tratamiento con anifrolumab mejora la tasa de respuesta a la BICLA de un sujeto al menos en la semana 8.

- 40 En realizaciones particulares, aunque el sujeto muestra una mejora en la respuesta a la BICLA, el sujeto no muestra una mejora en la puntuación del índice de respuesta al lupus eritematoso sistémico (SRI)4.

- 45 En realizaciones particulares, se proporciona en la presente memoria un método para tratar el lupus eritematoso sistémico en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de anifrolumab, en donde el tratamiento da como resultado una mejora de la tasa de respuesta de la Evaluación compuesta del lupus basada en el BILAG (BICLA) en comparación con la de un paciente que recibe un placebo. La mejora de la tasa de respuesta del BILAG puede ser estadísticamente significativa. La mejora de la tasa de respuesta del BILAG puede ser estadísticamente significativa después del ajuste de multiplicidad. La mejora de la tasa de respuesta del BILAG puede ser estadísticamente significativa, en donde la significación estadística se determina por $p < 0,05$ o $p < 0,005$.

- 50 Resultados informados por los pacientes (PRO)

En realizaciones particulares, el tratamiento con anifrolumab da como resultado una RCM. En realizaciones particulares, el tratamiento con anifrolumab da como resultado una RCP.

- 55 El SF-36-v2 (agudo) es una encuesta multipropósito de 36 ítems que mide 8 dominios de la salud: el funcionamiento físico, las limitaciones de las funciones debido a la salud física, el dolor corporal, las percepciones generales de salud, la vitalidad, el funcionamiento social, las limitaciones de las funciones debido a problemas emocionales y la salud mental. Produce puntuaciones en escala para cada uno de estos 8 dominios de salud y medidas resumidas de la salud física y mental: el resumen del componente físico y el resumen del componente mental.

- 60 El FACIT-F es un cuestionario de 13 ítems que completa el sujeto para evaluar el impacto de la fatiga durante los 7 días anteriores. Las respuestas van de 0 (nada) a 4 (mucho). Las puntuaciones finales son la suma de las respuestas y van de 0 a 52; las puntuaciones más altas indican una mejor calidad de vida (Yellen y col., 1997). Los cambios en las puntuaciones >3 puntos se consideran clínicamente significativos.

La EGP es una pregunta de un solo ítem que tiene en cuenta todas las formas en que las enfermedades y condiciones de salud pueden afectar al paciente en ese momento. El paciente debe tener en cuenta la semana anterior al responder a esta pregunta. Las respuestas varían de muy buenas a muy malas en una EVA de 100 mm. El médico y el sujeto deben completar la EGM y la EGP, respectivamente, de forma independiente el uno del otro.

Una respuesta clínica mayor (RCM) incluye puntuaciones del BICLA C o mejores en la semana 24, mantenidas sin nuevas puntuaciones A o B entre las semanas 24 y 52. Una respuesta clínica parcial (RCP) incluye un máximo de 1 puntuación de la BICLA en la semana 24, que se mantiene sin una nueva puntuación de dominio A o >1 nueva puntuación de dominio B hasta la semana 52.

La evaluación global del médico (EGM) de la actividad de la enfermedad se refiere a una evaluación en donde un médico evalúa el estado de la artritis psoriásica (APs) de un sujeto por medio de una escala visual analógica (EVA). Se evalúa al sujeto según el estado actual de su artritis. La EVA se basa en descriptores verbales que van de “muy bueno” a “muy malo”.

El método puede comprender medir las PRO en el sujeto antes y después de la administración de anifrolumab. Los PRO pueden comprender las puntuaciones de la evaluación funcional de la terapia por enfermedades crónicas-fatiga (FACIT-F), la encuesta de salud de formato abreviado 36 versión 2 (SF-36-v2), el resumen del componente mental (RCM) y/o el resumen del componente físico (RCF) del SF-36 del sujeto.

Ejemplos

Los ejemplos que siguen ilustran realizaciones específicas de la descripción y varias utilizaciones de la misma. Se presentan únicamente con fines explicativos y no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes del alcance de la descripción.

Ejemplo 1: Inhibición del interferón tipo I en el lupus eritematoso sistémico activo

En el TULIP-1 (NCT02446912), un estudio de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado en adultos con LES de moderado a grave a pesar del tratamiento estándar (SOC, por sus siglas en inglés), los pacientes recibieron placebo o anifrolumab (150 o 300 mg) (2:1:2) por vía intravenosa cada 4 semanas durante 48 semanas. El SOC estable se mantuvo, excepto cuando se procuró de manera imperativa reducir gradualmente los corticosteroides orales (CSO) en los pacientes que recibieron prednisona o equivalente ≥ 10 mg/día a partir del valor de referencia. El criterio de valoración primario fue la diferencia entre la tasa de respuesta del Índice de respuesta al LES (SRI [4]) a los 300 mg de anifrolumab y placebo en la semana 52. También se evaluó la seguridad.

Los pacientes tenían entre 18 y 70 años y cumplían los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología para el LES (Hochberg MC. Arthritis Rheum 1997; 40(9): 1725; Tan EM y col. Arthritis Rheum 1982; 25(11): 1271-7). Los requisitos incluían un índice de actividad de la enfermedad del LES 2000 (SLEDAI-2K) (Gladman DD, y col. J Rheumatol 2002; 29(2): 288-91) ≥ 6 (excluyendo los puntos de la fiebre, la cefalea lúpica o el síndrome cerebral orgánico), un SLEDAI-2K clínico ≥ 4 (excluyendo los puntos de los resultados de laboratorio); elementos de puntuaciones en el dominio de los órganos del Grupo de evaluación del lupus de las Islas británicas (BILAG)-2004 (Isenberg DA, y col. Rheumatology (Oxford) 2005; 44(7): 902-6) ≥ 1 A y/o ≥ 2 B (Yee CS, Cresswell L, y col. Rheumatology (Oxford) 2010; 49(9): 1665-9); y la evaluación global del médico (EGM) (Petri M, y col. N Engl J Med 2005; 353 (24): 2550-8) de la puntuación de actividad de la enfermedad ≥ 1 (escala 0-3). Los pacientes eran seropositivos para los anticuerpos antinucleares o anti-ADN bicatenario (anti-ADNbc) o para los anticuerpos anti-Smith y estaban recibiendo un tratamiento estable con al menos uno de los siguientes medicamentos: prednisona o equivalente, un antimalárico, azatioprina, mizoribina, micofenolato mofetil/ácido micofenólico, o metotrexato.

Para permitir tiempo suficiente para que el producto en investigación lograra un beneficio clínico, se permitió a los investigadores administrar una ráfaga de corticosteroides y, a continuación, reducir la dosis gradualmente entre la semana 0 (día 1) y la semana 12 para aumentar la actividad de la enfermedad del LES o la actividad no relacionada con el LES. Los pacientes que recibieron más de una ráfaga de esteroides y redujeron la dosis gradualmente entre la semana 0 (día 1) y la semana 12, o que infringieron alguno de los criterios anteriores pudieron continuar en el estudio, pero se les consideró como no respondedores en las evaluaciones posteriores de la actividad de la enfermedad, independientemente de si la ráfaga de CSO se haya administrado para aumentar la actividad del LES o por causas ajenas al LES. Entre la semana 12 y la semana 40, no se permitió un aumento en la dosis de corticosteroides para tratar el aumento de la actividad del LES. Un paciente que recibiera una dosis de esteroides superior a la dosis de la semana 0 (día 1) podía continuar en el estudio, pero se le consideraría no respondedor en las evaluaciones posteriores de la actividad de la enfermedad. No se permitió ningún aumento de CSO después de la semana 40 (excepto para el tratamiento de los eventos adversos (EA) o como profilaxis para la insuficiencia suprarrenal). Los pacientes que recibieron un aumento en su CSO después de la semana 40 se consideraron no respondedores en las evaluaciones posteriores de la actividad de la enfermedad.

A partir de la semana 8 y hasta la semana 40, fue necesario procurar reducir gradualmente la dosis de esteroides hasta una dosis de CSO $\leq 7,5$ mg/día en todos los pacientes con una dosis de CSO $\geq 10,0$ mg/día a partir del valor de referencia, a menos que se cumpliera al menos uno de los siguientes criterios:

- 5 Empeoramiento de la actividad del SLEDAI-2K en comparación con el valor de referencia en los principales sistemas de órganos (renal, sistema nervioso central, cardiopulmonar, vasculitis, fiebre, trombocitopenia o anemia hemolítica o actividad gastrointestinal)
- 10 Sistema(s) de órganos recientemente afectado(s) basándose en el índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico 2000 (SLEDAI-2K), excluyendo las anomalías serológicas (anticuerpos para ADN bicatenario [ADNbc], hipocomplementemia)
- 15 Enfermedad de la piel de moderada a grave, como lo refleja una puntuación de actividad del Índice de área y gravedad de la enfermedad del lupus eritematoso cutáneo ≥ 10
- 20 Artritis de moderada a grave, reflejada en un recuento activo de más de 8 articulaciones dolorosas a la palpación o inflamadas
- 25 La clasificación del IFNGS tipo I en la selección la determinó un laboratorio central con una prueba basada en la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa de 4 genes (*IFI27*, *IFI44*, *IFI44L*, *RSAD2*) validada analíticamente a partir de sangre entera (Furie R, Arthritis Rheum 2017; 69(2): 376-86; Yao Y y col. Arthritis Res Ther 2010; 12, Suppl 1: S6). Basándose en el modelo farmacocinético/farmacodinámico de fase 2 y el perfil beneficio-riesgo, la dosis terapéutica elegida fue anifrolumab de 300 mg; se incluyó una dosis de 150 mg para dilucidar la relación dosis-respuesta. Las infusiones se administraron cada 4 semanas hasta la semana 48, y las evaluaciones finales se realizaron en la semana 52.
- 30 La evaluación primaria de eficacia se basó en la diferencia en porcentajes entre los pacientes que recibieron 300 mg de anifrolumab o placebo y que alcanzaron respuestas del Índice de respuesta al LES (SRI)(4)³⁰ en la semana 52. La respuesta a SRI(4) es una evaluación de referencia definida como una reducción ≥ 4 puntos en SLEDAI-2K, < 1 nueva puntuación en el dominio de órgano A del BILAG-2004 o < 2 nuevas puntuaciones en el dominio de órgano B del BILAG-2004, $< 0,3$ puntos de aumento en EGM con respecto al valor de referencia, ningún uso de medicamentos restringidos más allá de los umbrales permitidos por el protocolo y ninguna interrupción del producto en investigación.
- 35 Los criterios de valoración secundarios clave se ajustaron para tener en cuenta la multiplicidad e incluyeron los porcentajes de pacientes con respuestas al SRI(4) en la semana 52 en el subgrupo con un nivel alto en la prueba de IFNGS; la reducción sostenida de la dosis de CSO a $\leq 7,5$ mg/día de la semana 40 a la 52 entre los pacientes con una dosis inicial ≥ 10 mg/día; una reducción ≥ 50 % en la actividad del Índice de área y gravedad de la enfermedad del lupus eritematoso cutáneo (CLASI)³¹ en la semana 12 en pacientes con un CLASI de referencia ≥ 10 ; y respuestas al SRI(4) en la semana 24; así como tasas de exacerbaciones anualizadas hasta la semana 52 (≥ 1 nueva puntuación en el dominio de órgano A del BILAG-2004 o ≥ 2 nuevas puntuaciones en el dominio de órgano B del BILAG-2004 en comparación con la visita anterior ³².
- 40 Los criterios de valoración secundarios preespecificados no ajustados en cuanto a la multiplicidad incluyen los siguientes: respuesta de la evaluación compuesta del lupus (BICLA) basada en el BILAG en la semana 52, umbrales más altos del SRI de la semana 52 (5-9), cambio en la evaluación global del médico (EGM) desde el inicio del estudio hasta la semana 52, cambio en el SLEDAI-2K desde el inicio del estudio hasta la semana 52, cambio en la puntuación global del BILAG, reducción ≥ 50 % en la puntuación de actividad del CLASI desde el inicio del estudio hasta la semana 52 y reducciones en recuentos de articulaciones activas (reducción ≥ 50 % y cambio en el recuento de articulaciones desde el inicio del estudio hasta la semana 52). Además, se evaluaron las respuestas al SRI(4) en la semana 52 en el grupo de anifrolumab 150 mg.
- 45 Las evaluaciones de seguridad incluyeron eventos adversos, evaluaciones de laboratorio y signos vitales. Un ensayo de 21 genes evaluó la neutralización farmacodinámica de IFNGS tipo I. Se midieron los anticuerpos anti-ADNbc, C3, C4, CH50 y antifármacos (ADA, por sus siglas en inglés).
- 50 Los análisis de eficacia incluyeron a los pacientes que se asignaron al azar y recibieron ≥ 1 dosis del tratamiento del estudio; los pacientes se analizaron según el tratamiento aleatorizado (intención de tratar modificada). Los análisis de eficacia planificados compararon 300 mg de anifrolumab con un placebo. El criterio de valoración primario comparó las respuestas al SRI(4) de 300 mg de anifrolumab y placebo en la semana 52 mediante una prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) con los mismos factores de estratificación utilizados en la aleatorización. Para ajustar los factores de estratificación, el método CMH utiliza un promedio ponderado entre los estratos de la diferencia de proporciones específica de estrato, donde los estratos se definen basándose en las 8 combinaciones posibles de los 3 factores. Los criterios de valoración secundarios clave se analizaron de manera similar, excepto la tasa de exacerbaciones, que se analizó utilizando un modelo de regresión binomial negativa. Se utilizó un procedimiento de Holm ponderado con pesos predeterminados para controlar la tasa de error tipo I por familia en 0,05 en los criterios
- 55
- 60
- 65

de valoración primarios y secundarios clave. Este procedimiento divide el alfa de 0,05 según los pesos predefinidos y, después de los rechazos iniciales de hipótesis nulas, recicla el alfa correspondiente en proporción a estos pesos.

5 Se compararon las tasas de respuesta al SRI(4) de 150 mg de anifrolumab con las del placebo utilizando la estrategia de análisis de CMH descrita anteriormente. Los resultados que fueron variables continuas se modelaron utilizando medidas repetidas y ajustándolos por el valor de referencia, el grupo de tratamiento, la visita, la interacción tratamiento por visita y los factores de estratificación.

10 Las reglas que especifican los medicamentos restringidos se definieron prospectivamente y se incorporaron en los criterios de valoración de eficacia. Las reglas originales utilizadas para clasificar a los respondedores basándose en el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no eran coherentes con la intención del protocolo y clasificaron, de manera inapropiada, a los pacientes que usaban nuevos AINE o que tuvieron un aumento en la dosis de AINE como no respondedores para todos los criterios de valoración de la respuesta binaria, incluso si el uso de los AINE era transitorio o al inicio del ensayo de un año de duración. Estas reglas no tuvieron ningún impacto en la
15 realización del estudio (es decir, no afectaron a las decisiones médicas, al tratamiento de los pacientes ni a la recopilación de datos; solo afectaron al análisis de los datos). Después del levantar el cegamiento, un grupo de expertos en LES y el patrocinador evaluaron la idoneidad clínica de todas las reglas para medicamentos restringidos y las revisaron. Los análisis clave se repitieron (*post hoc*) utilizando las reglas para medicamentos restringidos modificadas y se presentan junto con los análisis originales. Se realizó un análisis *post hoc* adicional para explorar el
20 tiempo transcurrido hasta la primera respuesta a la BICLA sostenida hasta la semana 52 utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

25 Las reglas originales para medicamentos restringidos indicaban que el nuevo inicio o el aumento de las dosis de antimaláricos o inmunosupresores después del día 1 conducían a la clasificación de falta de respuesta (NR) en todas las evaluaciones de eficacia posteriores. Para los corticosteroides se aplicaron los siguientes criterios:

Dosis superiores a una dosis máxima definida por el protocolo en cualquier momento siempre daban lugar a la clasificación como NR después de recibirlas en todas las evaluaciones de eficacia posteriores.

30 Los pacientes que recibieron más de una ráfaga de esteroides durante las primeras 12 semanas de tratamiento o que infringieron alguno de los criterios que definen una ráfaga y una reducción gradual se clasificaron como NR en las evaluaciones de eficacia posteriores, independientemente del motivo de la ráfaga (actividad de LES o de no LES).

35 Entre la semana 12 y la semana 40, solo se permitió una ráfaga de esteroides para tratar los síntomas no relacionados con el LES. Los pacientes que violaron este criterio se clasificaron como NR para posteriores evaluaciones de eficacia.

Los aumentos en las dosis después de la semana 40 condujeron a la clasificación como NR en posteriores evaluaciones de eficacia.

40 Los pacientes se clasificaron como NR en todas las evaluaciones de eficacia posteriores de los AINE.

45 La intención general de las reglas revisadas para medicamentos utilizadas en el análisis *post hoc* era alinear las reglas para medicamentos con un uso clínicamente apropiado al comienzo del ensayo y permitir una interpretación más estricta que se acercara al criterio de valoración primario. Esta revisión evitaría que el uso de una medicación clínicamente apropiada al comienzo del ensayo condujera a la clasificación como no respondedor (NR) en la semana 52, al tiempo que garantizaría que si los pacientes tomaran medicamentos que pudieran confundir la evaluación de la eficacia en la semana 52, se clasificarían como NR en la semana 52. En el caso de los antimaláricos o los inmunosupresores, los aumentos de dosis (o un nuevo inicio) en cualquier momento dieron lugar a una atribución de NR durante todo el ensayo. Para los corticosteroides orales se aplicaron los siguientes criterios:

50 Las dosis superiores a la dosis máxima definida por el protocolo en cualquier momento siempre daban lugar a la clasificación como NR después de recibirlas.

55 Se permitió una ráfaga de esteroides y una reducción gradual de la dosis antes de la semana 12; superar esta cantidad dio lugar a la clasificación como NR en las 12 semanas siguientes.

Generalmente, no se permitieron dosis superiores a la dosis inicial entre las semanas 12 y 40; superar la dosis inicial dio lugar a la clasificación como NR durante el resto del ensayo.

60 Después de la semana 40, las dosis superiores a la dosis de la semana 40 o el uso de corticosteroides tópicos de potencia moderada a alta dieron lugar a la clasificación como NR.

65 En el caso de los AINE, el inicio de un nuevo AINE dentro de los 14 días siguientes a la semana 52 y el uso documentado el día anterior a la evaluación en la semana 52 dieron lugar a la clasificación como NR en la visita de la semana 52. El uso de AINE antes de la semana 50 no dio lugar a la clasificación como NR.

Se distribuyeron al azar 457 pacientes (anifrolumab 300 mg, n = 180; 150 mg, n = 93; placebo, n = 184). En la semana 52, el logro del SRI(4) fue similar para el grupo de anifrolumab 300 mg (36,2 %, 65/180) y el de placebo (40,4 %, 74/184; P = 0,41) (figura 1A; Tabla 1). Similarmente, para el SRI(4) en la semana 24 y el SRI(4) en los pacientes con niveles altos de IFNGS, los grupos de anifrolumab y placebo no difirieron. En pacientes con CSO ≥ 10 mg/día de referencia, se logró una reducción sostenida de la dosis a $\leq 7,5$ mg/día en un 41,0 % (42/103) con 300 mg de anifrolumab y en un 32,1 % (33/102) con placebo (diferencia de 8,9 [IC del 95 %: -4,1, 21,9]). En pacientes con una actividad del CLASI ≥ 10 a partir del valor de referencia, el 41,9 % (24/58) de los pacientes que recibieron 300 mg de anifrolumab y el 24,9 % (14/54) de los pacientes que recibieron placebo lograron una reducción ≥ 50 % en el CLASI en la semana 12 (diferencia del 17,0 [IC del 95 %: -0,3, 34,3]). Las tasas de exacerbaciones anualizadas fueron de 0,60 para el anifrolumab y de 0,72 para el placebo (relación de tasas de 0,83 [IC del 95 %: 0,60, 1,14]). El 37,1 % (67/180) de los pacientes que recibieron 300 mg de anifrolumab alcanzaron una respuesta de la evaluación compuesta del lupus (BICLA) basada en el Grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas frente al 27,0 % (49/184) del grupo de placebo (diferencia de 10,1 [intervalo de confianza (IC) del 95 %: 0,6, 19,7]).

Tabla 1: Resultados de eficacia primarios, secundarios clave y secundarios de respaldo, incluidos los resultados analizados con las reglas de medicamentos restringidos modificadas para determinar la falta de respuesta

Criterio de valoración	Análisis preespecificado				Análisis con reglas modificadas para medicamentos restringidos			
	Placebo (n=184)	Anifrolumab 300 mg (n=180)	Diferencia (IC de 95 %)	Valor P nominal	Placebo (n=184)	Anifrolumab 300 mg (n = 180)	Diferencia (IC de 95 %)	Valor P nominal
Resultados primarios y secundarios clave			-4,2 (-14,2, 5,8)					
SRI(4) semana 52, n/N (%) [†]	74/184 (40,4)	65/180 (36,2)	P = 0,41 [†]	0,41	79/184 (43,0)	84/180 (46,9)	3,9 (-6,3, 14,1)	0,455
SRI(4) semana 52 en pacientes con un nivel alto en la prueba de IFNGS, n/N (%) [§]	59/151 (39,3)	53/148 (35,9)	-3,4 (-14,4, 7,6)	0,55	63/151 (41,8)	71/148 (48,2)	6,4 (-4,8, 17,7)	0,261
SRI(4) semana 24, n/N (%) [§]	75/184 (40,9)	74/180 (41,5)	0,6 (-9,4, 10,6)	0,905	79/184 (43,1)	83/180 (46,4)	3,3 (-6,7, 13,4)	0,515
Reducción sostenida de CSO hasta el objetivo en la semana 52, n/N (%) [§]	33/102 (32,1)	42/103 (41,0)	8,9 (-4,1, 21,9)	0,180	33/102 (32,1)	50/103 (48,8)	16,7 (3,5, 29,8)	0,013
Reducción ≥ 50 % en la puntuación de actividad del CLASI desde el inicio del estudio hasta la semana 12, n/N (%) ^{§¶}	14/54 (24,9)	24/58 (41,9)	17,0 (-0,3, 34,3)	0,054	14/54 (24,9)	25/58 (43,6)	18,7 (1,4, 36,0)	0,034
Tasa de exacerbación anualizada hasta la semana 52 ^{††}	0,72	0,60	0,83 (0,60, 1,14)	0,258	0,72	0,60	0,83 (0,60, 1,14)	0,258
Apoyar los resultados de la enfermedad								
Respuesta a la BICLA en la semana 52, n/N (%)	49/184 (27,0)	67/180 (37,1)	10,1 (0,6, 19,7)	N/A	54/184 (29,6)	83/180 (46,1)	16,4 (6,7, 26,2)	N/A
SRI(5) semana 52, n/N (%)	55/184 (30,2)	54/179 (30,2)	0 (-9,5, 9,6)	N/A	58/184 (31,7)	72/179 (40,4)	8,6 (-1,2, 18,5)	N/A
SRI(6) semana 52, n/N (%)	55/184 (30,2)	51/179 (28,6)	-1,6 (-11,1, 7,8)	N/A	58/184 (31,7)	69/179 (38,7)	7,0 (-2,8, 16,8)	N/A
SRI(7) semana 52, n/N (%)	29/176 (16,5)	37/173 (21,6)	5,1 (-3,7, 13,8)	N/A	31/176 (17,6)	50/173 (29,0)	11,5 (2,4, 20,6)	N/A
SRI(8) semana 52, n/N (%)	26/174 (14,9)	36/173 (21,0)	6,1 (-2,5, 14,7)	N/A	29/174 (16,5)	49/173 (28,5)	11,9 (2,9, 21,0)	N/A
Cambio de la EGM desde el inicio del estudio hasta la semana 52, media LS (EE) ^{§§}	n=149 -0,89 (0,052)	n=143 -1,11 (0,053)	-0,22 (-0,36, 0,08)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Cambio de SLEDAI-2K desde el inicio del estudio hasta la semana 52, media de LS (EE) ^{§§}	n=149 -5,3 (0,33)	n=143 -6,0 (0,34)	-0,7 (-1,6, 0,2)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Cambio en la puntuación global del BILAG desde el inicio del estudio hasta la semana 52, media (DE) ^{§§}	-10,7 (7,72)	-13,0 (8,01)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

5	Reducción $\geq 50\%$ en la puntuación de actividad del CLASI desde el inicio del estudio hasta la semana 52, n/N (%) [†]	23/54 (43,1)	33/58 (57,3)	14,2 (-3,7, 32,2)	-3,7, N/A	32,2 24/54 (44,6)	38/58 (66,0)	21,4 (3,7, 39,1)	N/A
10	Reducción $\geq 50\%$ en las articulaciones activas (inflamadas y dolorosas a la palpación) en la semana 52, n/N (%) ^{**}	22/68 (32,3)	33/70 (47,0)	14,7 (-1,4, 30,8)	N/A	22/68 (32,3)	37/70 (53,0)	20,7 (4,7, 36,7)	N/A
15	Cambio en el recuento de articulaciones activas (inflamadas y dolorosas a la palpación) desde el inicio del estudio hasta la semana 52, media de LS (EE) ^{§§}	n=150 -4,8 (0,24)	n=142 -5,2 (0,24)	-0,4 (-1,0, 0,2)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
20	*Para las tasas de respondedor, la diferencia entre las tasas de respuesta y los IC del 95 % asociados se ponderan y calculan utilizando un enfoque de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado.								
25	†Criterio de valoración primario La respuesta al SRI(4) se definió como una reducción ≥ 4 puntos en la puntuación del SLEDAI-2K, <1 nueva puntuación en el dominio de órgano A del BILAG-2004 o <2 nuevas puntuaciones en el dominio de órgano B del BILAG-2004, $<0,3$ puntos (10 %) de aumento en la puntuación EGM con respecto al valor de referencia y ninguna interrupción del producto en investigación ni uso de medicamentos restringidos más allá del umbral permitido por el protocolo.								
30	‡Como el criterio de valoración primario no fue estadísticamente significativo, según el plan de análisis preespecificado, todas las demás comparaciones no son significativas.								
35	§Criterio de valoración secundario clave.								
40	En pacientes con dosis inicial de CSO ≥ 10 mg/día (prednisona o equivalente).								
45	¶En pacientes con una puntuación de actividad CLASI ≥ 10 a partir del valor de referencia.								
50	**En pacientes con ≥ 8 articulaciones inflamadas y ≥ 8 dolorosas a la palpación a partir del valor de referencia.								
55	††Un exacerbación se define como ≥ 1 nuevo elemento A del BILAG-2004 o ≥ 2 nuevos elementos B del BILAG-2004 en comparación con la visita anterior (es decir, un empeoramiento de una puntuación E, D o C a una puntuación B en al menos dos sistemas de órganos o un empeoramiento de una puntuación E, D, C o B a una puntuación A en cualquier sistema de órganos en comparación con la visita anterior).								
60	‡‡Cálculo de la tasa de exacerbaciones no implica medicaciones restringidas; por lo tanto, los valores para los análisis preespecificados y <i>post hoc</i> son los mismos.								
65	§§Modelado utilizando medidas repetidas y ajustando el valor de referencia, el grupo de tratamiento, la visita, la interacción tratamiento por visita y los factores de estratificación.								

Abreviaturas: BICLA: Evaluación compuesta del lupus basada en el BILAG; BILAG: grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas; BL: valor de referencia; IC = intervalo de confianza; CLASI: Índice de área y gravedad de la enfermedad del lupus eritematoso cutáneo; IFNGS: distintivo génico de interferón; LS: mínimos cuadrados; N/A: no se aplica; CSO: corticosteroides orales; EGM: evaluación global del médico; DE: desviación estándar; EE: error estándar; SLEDAI-2K: índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso 2000; SRI: índice de respuesta al lupus eritematoso sistémico; wk: semana.

En la subpoblación con un nivel alto en la prueba de IFNGS (375/457, 82,1 % de la población de estudio), las respuestas al SRI(4) en la semana 52 fueron similares en los pacientes que recibieron 300 mg de anifrolumab (35,9 %, 53/148) y los que recibieron placebo (39,3 %, 59/151); diferencia de -3,4 [IC del 95 %: -14,4, 7,6]).

De los pacientes que recibieron al azar una dosis ≥ 10 mg/día de prednisona o el equivalente, un porcentaje numéricamente mayor del grupo que recibió 300 mg de anifrolumab (41,0 %, 42/103) en comparación con el grupo que recibió placebo (32,1 %, 33/102) logró una reducción de la dosis de CSO dirigida al objetivo ($\leq 7,5$ mg/día), sostenida entre las semanas 40 y 52 (diferencia de 8,9 [IC del 95 %: -4,1, 21,9]) (**figuras 3A y 3B**). De los pacientes con puntuaciones de actividad del CLASI ≥ 10 a partir del valor de referencia, el 41,9 % (24/58) del grupo que recibió 300 mg de anifrolumab logró una reducción $\geq 50\%$ en la semana 12, frente al 24,9 % (14/54) del grupo que recibió placebo (diferencia de 17,0 [IC del 95 %: -0,3, 34,3]) (**figura 1C, Tabla 1**). Los resultados del SRI(4) en la semana 24 fueron similares a los de la semana 52. La tasa de exacerbaciones anualizada basada en el BILAG fue numéricamente inferior para el anifrolumab que para el placebo (0,60 frente a 0,72, respectivamente; relación de tasas: 0,83 [IC del 95 %: 0,60, 1,14]).

Las medidas secundarias de apoyo a la mejora de la enfermedad se muestran en la sección inferior de la Tabla 1. La respuesta a la BICLA, una rigurosa medida global compuesta de la enfermedad, la lograron numéricamente más pacientes en la semana 52 en el grupo que recibió 300 mg de anifrolumab (37,1 %, 67/180) que en el grupo que recibió placebo (27,0 %, 49/184; diferencia de 10,1 [IC del 95 %: 0,6, 19,7]; **figura 1E, Tabla 1**). Si bien las respuestas al SRI(4) parecieron similares en todos los grupos de tratamiento, los umbrales más altos del SRI favorecieron ligeramente al anifrolumab (**Tabla 1**). Las puntuaciones globales SLEDAI-2K y BILAG tuvieron un mayor cambio numérico desde el inicio del estudio hasta la semana 52 en el grupo de anifrolumab que en el grupo de placebo (**Tabla 1**). De la misma manera, se produjo una mejora numéricamente mayor en las puntuaciones de EGM en el grupo de anifrolumab que en el grupo de placebo (cambio medio de LS con respecto al valor de referencia de -1,11 [EE = 0,053] y -0,89 [EE = 0,052], respectivamente, diferencia de -0,22 [IC del 95 %: -0,36, -0,08]). También se observaron diferencias numéricas a favor del anifrolumab en las medidas de respaldo del CLASI y otras 2 medidas de recuento de articulaciones (Tabla 1).

En el grupo de anifrolumab 150 mg, las respuestas al SRI(4) en la semana 52 fueron similares a las del grupo de placebo (37,6 % [35/93] y 40,4 % [74/184], respectivamente; diferencia de -2,6 [IC del 95 %: -14,7, 9,6]). Los resultados de eficacia adicionales para el grupo de anifrolumab 150 mg se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Grupo de 150 mg de anifrolumab: Resultados de eficacia, incluidos los que utilizan reglas preespecificadas y modificadas para determinar la falta de respuesta debido al uso de medicamentos restringidos

Criterio de valoración*	Análisis preespecificado	Análisis con reglas modificadas para medicamentos restringidos
	Anifrolumab 150 mg (n=93)	Anifrolumab 150 mg (n=93)
SRI(4) semana 52, n/N (%)†	35/93 (37,6)	45/93 (48,4)
SRI(4) semana 52 en pacientes con un nivel alto en la prueba de IFNGS, n/N (%)	30/76 (39,5)	40/76 (52,6)
SRI(4) semana 24, n/N (%)	34/93 (36,6)	40/93 (43,1)
Reducción sostenida de CSO hasta la semana objetivo 52, n/N (%)‡	17/48 (35,2)	24/48 (49,6)
Reducción ≥50 % en la puntuación de actividad del CLASI desde el inicio del estudio hasta la semana 12, n/N (%)§	15/30 (50)	16/30 (53,3)
Tasa de exacerbación anualizada hasta la semana 52 (IC del 95 %), ¶	0,62 (0,44, 0,87)	0,62 (0,44, 0,87)
Respuesta a la BICLA semana 52, n/N (%)	27/93 (29,0)	35/93 (37,7)
SRI(5) semana 52, n/N (%)	29/93 (31,2)	39/93 (42,0)
SRI(6) semana 52, n/N (%)	28/93 (30,1)	36/93 (38,7)
SRI(7) semana 52, n/N (%)	23/85 (27,0)	29/85 (34,0)
SRI(8) semana 52, n/N (%)	21/85 (24,6)	27/85 (31,6)
Cambio en la EGM desde el inicio del estudio hasta la semana 52, media de LS (EE)†	n=77 -1,07 (0,072)	N/A
Cambio del SLEDAI-2K desde el inicio del estudio hasta la semana 52, media de LS (EE)§§	n=78 -5,5 (0,46)	N/A
Cambio en la puntuación global de BILAG desde el inicio del estudio hasta la semana 52, media (DE)§§	n=78 -11,0 (8,43)	N/A
Reducción ≥50 % en la puntuación de actividad del CLASI desde el inicio del estudio hasta la semana 52 en pacientes con una puntuación del CLASI ≥10 a partir del valor de referencia, n/N (%)§	12/30 (40,0)	N/A
Reducción ≥50 % en las articulaciones activas (inflamadas y dolorosas a la palpación) en la semana 52, n/N (%)**	17/36 (47,6)	21/36 (59,1)
Cambio en el recuento de articulaciones activas desde el inicio del estudio hasta la semana 52, media de LS (EE)†	n=78 -5,3 (0,32)	N/A

*Para las tasas de respondedor, la diferencia entre las tasas de respuesta y los IC del 95 % asociados se ponderan y calculan utilizando un método de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado.

†La respuesta al SRI(4) se definió como una reducción ≥4 puntos en la puntuación del SLEDAI-2K, <1 nueva puntuación en el dominio de órgano A del BILAG-2004 o <2 nuevas puntuaciones en el dominio de órgano B del BILAG-2004, <0,3 puntos (10 %) de aumento en la puntuación EGM con respecto al valor de referencia y ninguna interrupción del producto en investigación ni uso de medicamentos restringidos más allá del umbral permitido por el protocolo.

‡En pacientes con dosis de CSO de referencia ≥10 mg/día (prednisona o equivalente).

§En pacientes con una puntuación de actividad CLASI ≥10 a partir del valor de referencia.

¶ Un exacerbación se define como ≥1 nuevo elemento en A del BILAG-2004 o ≥2 nuevos elementos en B del BILAG-2004 en comparación con la visita anterior (es decir, un empeoramiento de una puntuación E, D o C a una puntuación B en al menos dos sistemas de órganos o un empeoramiento de una puntuación E, D, C o B a una puntuación A en cualquier sistema de órganos en comparación con la visita anterior).

*El cálculo de la tasa de exacerbaciones no implica el uso de medicamentos restringidos; por lo tanto, los valores para los análisis preespecificados y post hoc son los mismos.

**En pacientes con ≥ 8 articulaciones inflamadas y ≥ 8 dolorosas a la palpación a partir del valor de referencia.

Abreviaturas: BICLA: Evaluación compuesta del lupus basada en el BILAG; BILAG: Grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas; BL: valor de referencia; IC: intervalo de confianza; CLASI: Índice de área y gravedad de la enfermedad del lupus eritematoso cutáneo; IFNGS: distintivo génico de interferón; CSO: corticosteroides orales; EGM: evaluación global del médico; SLEDAI-2K: Índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico 2000; SRI: Índice de respuesta al lupus eritematoso sistémico; wk = semana.

En el análisis del SRI(4) preespecificado, las reglas originales para medicamentos restringidos clasificaron aproximadamente al 8 % de la población de estudio como no respondedor debido al uso reciente o creciente de AINE. La aplicación de las reglas para medicamentos restringidos modificadas *post hoc* redujo el número de pacientes clasificados como no respondedores sobre esta base (tabla 1, panel derecho). El logro del criterio de valoración primario, el SRI(4), fue numéricamente mayor bajo estas reglas, pero la diferencia en las tasas de respuesta entre el anifrolumab y el placebo siguió siendo similar (anifrolumab 300 mg, 46,9 %; placebo, 43,0 %; diferencia 3,9 [IC del 95 %: -6,3, 14,1]; figura 1B, (Tabla 1). Se produjeron patrones similares para la respuesta del SRI(4) en la semana 24 y del SRI(4) en la semana 52 en el subgrupo con IFNGS alto.

En pacientes que recibieron prednisona o equivalente ≥ 10 mg/día en la aleatorización, se logró una reducción sostenida de CSO a $\leq 7,5$ mg/día en más pacientes tratados con anifrolumab (48,8 %, 50/103) que con placebo (32,1 %, 33/102); diferencia de 16,7 [IC del 95 %: 3,5, 29,8]; Tabla 1; figura 3). Las respuestas del CLASI en el subgrupo predefinido de pacientes fueron más frecuentes en los pacientes tratados con anifrolumab (43,6 %, 25/58) que en los que recibieron placebo (24,9 %, 14/54; diferencia de 18,7 [IC del 95 %: 1,4, 36,0]; figura 1D, (Tabla 1).

Si bien las respuestas al SRI(4) fueron similares en todos los grupos de tratamiento, se observaron mayores diferencias entre el anifrolumab y el placebo cuando se utilizaron SRI modificados que incorporaron umbrales más altos de respuesta del SLEDAI-2K (Tabla 1). Por ejemplo, el 29,0 % de los pacientes tratados con anifrolumab alcanzaron una respuesta de SRI(7) frente al 17,6 % de los pacientes que recibieron placebo (diferencia del 11,5 [IC del 95 %: 2,4, 20,6]). Las respuestas a la BICLA se lograron en un número mayor de pacientes tratados con anifrolumab (46,1 %) en comparación con los que recibieron placebo (29,6 %); diferencia de 16,4 [IC del 95 %: 6,7, 26,2]; figura 1F, (Tabla 1). Las diferencias en el tiempo transcurrido hasta lograr una respuesta sostenida a la BICLA sugieren que los pacientes que recibieron anifrolumab tenían un 93 % más de probabilidades de lograr una respuesta que se mantuviera hasta la semana 52 que los pacientes que recibieron placebo (coeficiente de riesgo: 1,93; IC del 95 %: 1,38, 2,73; figura 2A). Los criterios de valoración de respaldo para las respuestas de piel y articulaciones también mostraron mejoras numéricamente mayores en el grupo de anifrolumab (Tabla 1). Por ejemplo, las mejoras ≥ 50 % en el recuento de articulaciones en el subgrupo predefinido de pacientes fueron más frecuentes con anifrolumab (53,0 %, 37/70) que con placebo (32,3 %, 22/68; diferencia de 20,7 [IC del 95 %: 4,7, 36,7]).

En los pacientes con distintivos farmacodinámicos del IFN tipo I altos a partir del valor de referencia (cambio múltiplo > 2) que recibieron 300 mg de anifrolumab, se observó una neutralización de IFNGS al principio del tratamiento (mediana del porcentaje del distintivo de referencia en la semana 12, 12,6 % [mediana de la desviación absoluta = 6,5], es decir, una supresión del 87,4 % de IFNGS) y se mantuvo hasta la semana 52 (figura 2B). No se observó neutralización de IFNGS con placebo y se observó una supresión mínima con 150 mg de anifrolumab. Con el tratamiento de 300 mg de anifrolumab, los niveles de anti-ADNbc y de C3 tendieron a normalizarse (Tabla 3; figura 4A-4B). Los porcentajes de pacientes que dieron negativo para ADA a partir del valor de referencia y positivos para ADA en cualquier momento posterior a partir del valor de referencia se redujeron y fueron similares en todos los grupos de tratamiento (300 mg de anifrolumab: 5/164 pacientes [3,0 %]; placebo: 7/171 pacientes [4,1 %]). El número de pacientes que presentaron resultados positivos para ADA de forma persistente (definidos como negativos para ADA a partir del valor de referencia y positivos para ADA en ≥ 2 evaluaciones, con ≥ 16 semanas entre la primera y la última prueba positiva) fue de 3/164 (1,8 %) en el grupo de anifrolumab 300 mg y de 4/171 (2,3 %) en el grupo de placebo.

Los porcentajes de pacientes que presentaron al menos un efecto adverso fueron mayores en los grupos de anifrolumab 300 mg y 150 mg (161/180, 89,4 % y 79/93 84,9 %, respectivamente) en comparación con el grupo de placebo (144/184, 78,3 %). La frecuencia de los eventos adversos graves fue similar en todos los grupos de tratamiento, sin que predominara ningún evento.

Tabla 3 Resultados de supresión del distintivo génico de interferón, biomarcadores inmunitarios e inmunogenicidad

Biomarcador*	Placebo (n=184)	Anifrolumab 150 mg (n=93)	Anifrolumab 300 mg (n=180)
Porcentaje de distintivo farmacodinámico de 21 genes de IFN inicial en pacientes con un distintivo de PD elevado de 21 genes a partir del valor de referencia	n=114	n=56	n=97

	Media (DE)	115·343 (136·4202)	122·841 (349·6918)	30·322 (55·6731)
	Mediana (mínimo, máximo)	89·178 (3·80, 1304·72)	63·216 (4·82, 2656·28)	11·771 (0,99, 324·75)
5	Cambio con respecto al valor de referencia de los anticuerpos anti-ADNbc en pacientes con niveles elevados de ADNbc a partir del valor de referencia, U/ml	n=62	n=35	n=62
10	Media (DE)	64·0 (407·98)	-101·4 (525 87)	-63·8 (158·28)
	Mediana (mínimo, máximo)	-6·6 (-1090·17, 2299·00)	-21·0 (-2026·52, 1702·60)	-19·6 (-1101·07, 72·10)
15	Cambio con respecto a la concentración del complemento de referencia en pacientes con niveles anormales del complemento a partir del valor de referencia			
	C3, g/l	n=49	n=29	n=48
20	Media (DE)	0,0381 (0·16987)	0,1099 (0·21515)	0,1505 (0·16111)
	Mediana (mínimo, máximo)	0·0410 (-0·311, 0·392)	0·0760 (-0·195, 0·604)	0·1305 (-0·176, 0·796)
	C4, g/l	n=30	n=15	n=28
25	Media (DE)	0,0255 (0·04803)	0·0173 (0·03976)	0,0236 (0·02889)
	Mediana (mínimo, máximo)	0·0125 (-0·013, 0·229)	0·0030 (-0·027, 0·120)	0·0190 (-0·015, 0·118)
	Unidades CH50, CH50	n=8	n=12	n=12
30	Media (DE)	104·9 (84·50)	114,6 (102·81)	130·3 (114·48)
	Mediana (mínimo, máximo)	89·0 (20, 235)	93 5 (-43, 348)	112·5 (-23, 380)
35	Positivo para ADA en cualquier visita, n/N (%)	15/184 (8,2)	7/93 (7,5)	17/179 (9,5)
	Positivo para ADA solo después del inicio del estudio, n/N (%)	7/171 (4,1)	2/85 (2,4)	5/164 (3,0)
	Positivo para ADA de forma persistente, †n/N (%)	4/171 (2,3)	0/85	3/164 (1,8)
40	*Medido en la semana 52, salvo que se indique lo contrario. †ADA inducido por tratamiento se detectó en dos o más evaluaciones (con ≥16 semanas entre el primer y el último resultado positivo) o se detectó en la última evaluación (en pacientes con resultado negativo para ADA a partir del valor de referencia).			

45 Abreviaturas: ADA: anticuerpo antifármaco; BL: valor de referencia; C3: tercer complemento; C4: cuarto complemento; CH50: niveles totales del complemento hemolítico; ADNbc: ADN bicatenario; IFNGS: distintivo génico de interferón; DE: desviación estándar, wk = semana.

50 Se eligió el SRI(4) como criterio de valoración primario del TULIP-1 debido a su amplio uso y al resultado positivo en el ensayo MUSE de fase 2 con anifrolumab. En el caso del TULIP-1, las tasas de respuesta al SRI(4) no fueron diferentes entre los grupos de placebo y anifrolumab; sin embargo, los resultados de otros criterios de valoración, incluido otro criterio de valoración compuesto, el BICLA, sugieren el beneficio clínico del anifrolumab. Aunque el SRI(4) y el BICLA comprenden los mismos componentes, cada uno de estos criterios de valoración compuestos puede ser óptimo en diferentes situaciones³³. El SRI(4) se basa en el SLEDAI-2K, que requiere la resolución completa de una manifestación antes de que la puntuación de ese ítem cambie. Por lo tanto, el SRI(4) no puede captar una resolución parcial dentro de un dominio de órgano, incluso si dicha mejora es clínicamente significativa³⁴. Por el contrario, el BICLA se basa en las mejoras del BILAG-2004, que registra los cambios graduales dentro del dominio de órgano y, por lo tanto, es más sensible a la detección de mejoras. Por ejemplo, una erupción cutánea en el dominio mucocutáneo del SLEDAI-2K tiene un peso de 2 puntos, lo que hace imposible lograr una respuesta al SRI(4) basándose únicamente en esta manifestación, incluso si el paciente experimenta una resolución completa de la erupción cutánea; el BICLA, por el contrario, captura la resolución parcial o completa de la erupción cutánea como respuesta, al igual que el CLASI. Otra distinción entre la BICLA y el SRI es que la BICLA solo refleja mejoras clínicas, mientras que la respuesta al SRI(4) se puede lograr únicamente con mejoras serológicas. Es más probable que se observe un impacto en las serologías con terapias que se dirigen más directamente a las células productoras de anticuerpos.

65 La posibilidad de reducir el uso de CSO durante el tratamiento con anifrolumab es un resultado particularmente importante del TULIP-1. Los CSO se utilizan comúnmente para el tratamiento del LES, aunque su uso está asociado

con una serie de efectos adversos graves que aumentan con una mayor duración y dosis más altas³⁵. En el estudio actual, de los pacientes tratados con anifrolumab que estaban tomando dosis altas de CSO (prednisona o el equivalente ≥ 10 mg/día) a partir del valor de referencia, el 48,8 % pudo lograr una reducción sostenida de la dosis hasta un objetivo $\leq 7,5$ mg/día, en comparación con el 32,1 % de los pacientes que recibieron placebo (según las reglas modificadas de medicamentos restringidos). Las enfermedades de la piel y de las articulaciones se encuentran entre las manifestaciones más comunes del LES, como se refleja a partir del valor de referencia en la población del TULIP-1, y los datos sugieren que el tratamiento con anifrolumab puede mejorar ambas manifestaciones. De los pacientes con una mayor actividad de enfermedad de la piel a partir del valor de referencia (CLASI ≥ 10), más pacientes tratados con anifrolumab lograron una reducción ≥ 50 % en las puntuaciones de actividad del CLASI en comparación con los pacientes tratados con placebo (44 % frente a 25 %, respectivamente, utilizando las reglas para medicamentos modificadas). Similarmente, entre los pacientes con una mayor actividad de enfermedades de la piel a partir del valor de referencia (≥ 8 articulaciones inflamadas y ≥ 8 articulaciones dolorosas a la palpación), más pacientes tratados con anifrolumab lograron una disminución ≥ 50 % en los recuentos de articulaciones inflamadas y dolorosas a la palpación en comparación con los pacientes tratados con placebo (el 53 % frente al 33 %, respectivamente, utilizando las reglas para medicamentos modificadas).

Si bien el ensayo no alcanzó su criterio de valoración primario, el SRI(4), 300 mg de anifrolumab produjeron mejoras numéricas en comparación con el placebo al alcanzar muchos otros criterios de valoración globales y específicos de cada órgano, incluidos el BICLA, el Índice de área y gravedad de la enfermedad del lupus eritematoso cutáneo (CLASI), el recuento de articulaciones y la reducción gradual de los corticosteroides.

Ejemplo 2: Eficacia y seguridad del anifrolumab en el lupus eritematoso sistémico activo

TULIP-2, un ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, evaluó la eficacia y la seguridad de 300 mg de anifrolumab intravenoso frente al placebo (1:1) cada 4 semanas durante 48 semanas en pacientes con LES de moderado a grave a pesar del tratamiento estándar (SOC). La respuesta a la BICLA en la semana 52 fue el criterio de valoración primario. El SOC se mantuvo estable, excepto cuando se procuró de manera imperativa reducir gradualmente los corticosteroides orales (CSO) a un equivalente de prednisona $\leq 7,5$ mg/día en los pacientes que recibieron ≥ 10 mg/día al ingresar.

Los pacientes tenían entre 18 y 70 años y cumplían los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología para el LES³⁶. Los pacientes tenían LES de moderado a grave, según lo medido por SLEDAI 2000 (puntuación del SLEDAI-2K³⁷ ≥ 6 (excluyendo los puntos atribuibles a la fiebre, la cefalea lúpica o el síndrome cerebral orgánico) y una puntuación clínica del SLEDAI-2K ≥ 4 (excluyendo los puntos de los resultados de laboratorio). También tenían una actividad grave de la enfermedad en ≥ 1 órgano o una actividad moderada en ≥ 2 órganos (medida por BILAG-2004³⁸), puntuaciones en el dominio de órgano de ≥ 1 elemento A o ≥ 2 elementos B³⁹ y Evaluación global del médico (EGM) de la actividad de la enfermedad ≥ 1 en una escala analógica visual de 0 (ninguno) a 3 (enfermedad grave). En la selección, los pacientes eran seropositivos para los anticuerpos antinucleares, los anticuerpos contra el ADN bicatenario (anti-ADNbc) o los anticuerpos contra Smith y habían recibido un tratamiento estándar (SOC) estable para el LES con al menos uno de los siguientes: prednisona o equivalente, un antimalárico, azatioprina, mizoribina, micofenolato mofetil/ácido micofenólico o metotrexato. La clasificación del distintivo génico de interferón tipo I (IFNGS) en la selección la determinó un laboratorio central con una prueba basada en la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa de 4 genes (IFI27, IFI44, IFI44L, RSAD2) validada analíticamente en sangre entera⁴⁰. Se excluyeron los pacientes con nefritis lúpica grave activa o LES neuropsiquiátrico.

Para permitir tiempo suficiente para que el producto en investigación lograra un beneficio clínico, se permitió a los investigadores administrar una ráfaga de corticosteroides y, a continuación, reducir la dosis gradualmente entre la semana 0 (día 1) y la semana 12 para aumentar la actividad de la enfermedad del LES o la actividad no relacionada con el LES. Los pacientes que recibieron más de una ráfaga de esteroides y redujeron la dosis gradualmente entre la semana 0 (día 1) y la semana 12, o que infringieron alguno de los criterios anteriores pudieron continuar en el estudio, pero se les consideró como no respondedores en las evaluaciones posteriores de la actividad de la enfermedad, independientemente de si la ráfaga de CSO se haya administrado para aumentar la actividad del LES o por causas ajenas al LES. Entre la semana 12 y la semana 40, no se permitió un aumento en la dosis de corticosteroides para tratar el aumento de la actividad del LES. Un paciente que recibiera una dosis de esteroides superior a la dosis de la semana 0 (día 1) podía continuar en el estudio, pero se le consideraría no respondedor en las evaluaciones posteriores de la actividad de la enfermedad. No se permitió ningún aumento de CSO después de la semana 40 (excepto para el tratamiento de los efectos adversos o como profilaxis de la insuficiencia suprarrenal). Los pacientes que recibieron un aumento en su CSO después de la semana 40 se consideraron no respondedores en las evaluaciones posteriores de la actividad de la enfermedad.

A partir de la semana 8 y hasta la semana 40, fue necesario procurar reducir gradualmente la dosis de esteroides hasta una dosis de CSO $\leq 7,5$ mg/día en todos los pacientes con una dosis de CSO $\geq 10,0$ mg/día a partir del valor de referencia, a menos que se cumpliera al menos uno de los siguientes criterios:

Actividad del SLEDAI-2K que empeoró en comparación con el valor de referencia en los principales sistemas de órganos (renal, sistema nervioso central, cardiopulmonar, vasculitis, fiebre, trombocitopenia o anemia hemolítica o actividad gastrointestinal)

5 Sistema(s) de órganos recientemente afectados basándose en el índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico de 2000 (SLEDAI-2K), excluyendo las anomalías serológicas (anticuerpos para ADN bicatenario [ADNbc], hipocomplementemia)

10 Enfermedad de la piel de moderada a grave, como lo refleja una puntuación de actividad del Índice de área y gravedad de la enfermedad del lupus eritematoso cutáneo ≥ 10

Enfermedad de la artritis de moderada a grave, como lo refleja un recuento de articulaciones activas de ≥ 8 articulaciones dolorosas a la palpación y/o inflamadas

15 La evaluación primaria de eficacia fue la diferencia entre los porcentajes de pacientes que lograron la respuesta a la BICLA en la semana 52 en los grupos de anifrolumab 300 mg y placebo. La respuesta a la BICLA se define como (i) reducción de toda la actividad de referencia de la enfermedad grave o moderadamente grave (BILAG-2004 A o B) a niveles inferiores (B/C/D o C/D, respectivamente) y ningún empeoramiento en otros sistemas de órganos (definido como ≥ 1 nuevo elemento en A del BILAG-2004 o ≥ 2 nuevos elementos en B del BILAG-2004); (ii) confirmación de que
20 no hay empeoramiento en la actividad de la enfermedad medida por SLEDAI-2K (sin aumento con respecto al valor de referencia); (iii) $< 0,3$ puntos de aumento en la EGM con respecto al valor de referencia; (iv) ningún uso de medicamentos restringidos más allá de los umbrales permitidos por el protocolo, y (v) ninguna interrupción del producto en investigación. La respuesta a la BICLA, en lugar de la respuesta al SRI(4), se designó como el criterio de valoración primario en una modificación del protocolo, antes de levantar el cegamiento, debido a sus propiedades métricas y a la
25 discriminación coherente entre los grupos de tratamiento en ensayos anteriores con anifrolumab.

Los criterios de valoración secundarios clave se ajustaron para tener en cuenta la multiplicidad e incluyeron los porcentajes de pacientes que lograron: a) la respuesta a la BICLA en la semana 52 entre los pacientes con un nivel alto de IFNGS a partir del valor de referencia; b) una reducción en la dosis de CSO a $\leq 7,5$ mg/día sostenida desde la
30 semana 40 hasta la semana 52 entre los pacientes con una dosis inicial ≥ 10 mg/día; c) una reducción ≥ 50 % en el Índice de área y gravedad de la enfermedad del lupus eritematoso cutáneo (CLASI)³¹ en la semana 12 entre los pacientes con una actividad cutánea de moderada a grave (CLASI ≥ 10) a partir del valor de referencia; y d) una reducción ≥ 50 % tanto en recuentos de articulaciones inflamadas como en recuentos de articulaciones dolorosas a la palpación en la semana 52 entre pacientes con ≥ 6 articulaciones inflamadas y ≥ 6 dolorosas a la palpación a partir del
35 valor de referencia. La tasa anualizada de exacerbaciones a lo largo de 52 semanas (≥ 1 nueva puntuación A del BILAG-2004 o ≥ 2 nuevas puntuaciones B del BILAG-2004 en comparación con la visita anterior)³² también fue un criterio de valoración secundario clave.

Los criterios de valoración exploratorios que no se ajustaron para tener en cuenta la multiplicidad incluyeron las respuestas al SRI(4) al SRI(8), el tiempo transcurrido hasta que se produce la primera exacerbación y el tiempo transcurrido hasta el inicio de la respuesta a la BICLA sostenida.

Los análisis de eficacia incluyeron a todos los pacientes que se distribuyeron al azar y recibieron ≥ 1 dosis del tratamiento del estudio. El criterio de valoración primario comparó las tasas de respuesta a la BICLA en la semana 52
45 de los grupos de anifrolumab y placebo mediante una prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) con los mismos factores de estratificación que en la aleatorización (SLEDAI-2K, dosis de CSO a partir del valor de referencia e IFNGS tipo I). El número bruto de respondedores se informa junto con los porcentajes de respuesta y los IC que se ajustan mediante el método de CMH. Los criterios de valoración secundarios clave y otros criterios de valoración de respuesta se analizaron de forma similar, excepto la tasa de exacerbaciones, que se analizó utilizando un modelo de regresión binomial negativa. Se utilizó un procedimiento de Holm ponderado con pesos predeterminados para controlar la tasa de error tipo I por familia en 0,05 en los criterios de valoración primarios y secundarios clave. Los pesos se eligieron basándose en la potencia estimada y la importancia clínica relativa: BICLA en pacientes con valores de referencia altos de IFNGS (0,8), reducción de CSO (0,06), respuesta al CLASI (0,06), reducción en el recuento de articulaciones (0,06) y tasa de exacerbaciones (0,02). Otros resultados exploratorios preespecificados no
50 se controlaron para determinar la multiplicidad. El tiempo transcurrido hasta el inicio de la respuesta a la BICLA sostenida hasta la semana 52 y el tiempo transcurrido hasta la exacerbación se evaluaron utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Se logró una respuesta a la BICLA en la semana 52 en más pacientes que recibieron 300 mg de anifrolumab (47,8 %, 86/180) que en pacientes que recibieron placebo (31,5 %, 57/182); diferencia de 16,3 [intervalo de confianza [IC] del 95 %: 6,3, 26,3; $P=0,001$] (**Tabla 4**). Al analizar la respuesta a la BICLA a lo largo del tiempo, una proporción numéricamente mayor de pacientes tratados con anifrolumab alcanzaron la BICLA en todos los puntos de tiempo evaluados (**figura 5A**), y una respuesta a la BICLA sostenida se logró antes en los pacientes tratados con anifrolumab (**figura 5A**).

Tabla 4 Resultados de eficacia primarios, secundarios clave y otros resultados secundarios

		Placebo (n=182) n/N (%)*	Anifrolumab 300 mg (n=180) n/N (%)*	Diferencia (IC de 95 %)	Valor P ajustado/Valor P no ajustado†	Significativo tras el ajuste de multiplicidad
5	Criterio de valoración primario:					
	Respuesta BICLA en la semana 52†	57/182 (31,5)	86/180 (47,8)	16,3 (6,3, 26,3)	0,001, 0,001	NP
10	Criterios de valoración secundarios clave:					
15	Respuesta a la BICLA en la semana 52 en pacientes con un nivel alto en la prueba de IFNGS tipo I	46/151 (30,7)	72/150 (48,0)	17,3 (6,5, 28,2)	0,002/ 0,002	Sí
20	¶Reducción de CSO hasta el objetivo sostenido desde la semana 40 hasta la semana 52	25/83 (30,2)	45/87 (51,5)	21,2 (6,8, 35,7)	0,014/ 0,004	Sí
25	Reducción ≥50 % en la actividad del CLASI desde el inicio del estudio hasta la semana 12 ¶¶	10/40 (25,0)	24/49 (49,0)	24,0 (4,3, 43,6)	0,039/ 0,017	Sí
30	Reducción ≥50 % de la inflamación y el dolor a la palpación en las articulaciones desde el inicio del estudio hasta la semana 52**	34/90 (37,5)	30/71 (42,2)	4,7 (-10,6, 20,0)	0,547/ 0,547	No
35	Tasa de exacerbación anualizada hasta la semana 52††	0,64	0,43	0,67¶¶ (0,48, 0,94)	0,081/ 0,020	No
40	Otros criterios de valoración secundarios:					
45	SRI(4) en la semana 52‡‡	68/182 (37,3)	100/180 (55,5)	18,2 (8,1, 28,3)	NP	NP
	SRI(5) en la semana 52‡‡	51/181 (28,1)	79/180 (44,0)	15,9 (6,1, 25,8)	NP	NP
	SRI(6) en la semana 52‡‡	48/181 (26,4)	79/180 (44,0)	17,6 (7,8, 27,3)	NP	NP
50	SRI(7) en la semana 52‡‡	34/169 (20,0)	56/167 (33,6)	13,6 (4,0, 23,2)	NP	NP
	SRI(8) en la semana 52‡‡	33/167 (19,6)	50/166 (30,2)	10,7 (1,2, 20,2)	NP	NP
55	*El porcentaje de respuesta, la diferencia en las estimaciones de respuesta y los IC del 95 % asociados se ponderan y se calculan utilizando un enfoque de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado con factores de estratificación (puntuación SLEDAI-2K en la selección [<10 puntos frente a ≥10 puntos], dosis de CSO en la semana 0 [<10 mg/día frente a ≥10 mg/día de prednisona o equivalente] y resultado de la prueba de distintivo génico de IFN tipo I en la selección [alto frente a bajo]).					
60	†La respuesta a la BICLA se define como una reducción de todos los valores de referencia del BILAG-2004 A a B/C/D, del BILAG-2004 B a C/D, y ningún empeoramiento del BILAG-2004 en otros sistemas de órganos (≥1 nuevo elemento A del BILAG-2004 o ≥2 nuevos elementos B del BILAG-2004); ningún empeoramiento (aumento >0 puntos) con respecto al valor de referencia del SLEDAI-2K; aumento de <0,3 puntos en EGM con respecto al valor de referencia, ningún uso de medicamentos restringidos más allá de los umbrales permitidos por el protocolo, y ninguna interrupción del producto en investigación.					
65						

*Valor P ajustado para la comparación de los grupos de tratamiento utilizando un enfoque de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado/valor P nominal para la comparación de tratamientos.

¶En pacientes con CSO inicial ≥ 10 mg/día de prednisona o equivalente.

¶En pacientes con una puntuación de actividad CLASI ≥ 10 a partir del valor de referencia.

** En pacientes con ≥ 6 articulaciones inflamadas y ≥ 6 articulaciones dolorosas a la palpación a partir del valor de referencia.

††Los valores son tasas de exacerbaciones anualizadas en lugar de porcentajes de respondedor. Un exacerbación se define como ≥ 1 nuevo elemento A del BILAG-2004 o ≥ 2 nuevos elementos B del BILAG-2004 en comparación con la visita anterior (es decir, un empeoramiento de una puntuación E, D o C a una puntuación B en al menos 2 sistemas de órganos o un empeoramiento de una puntuación E, D, C o B a una puntuación A en uno cualquiera de los sistemas de órganos en comparación con la visita anterior).

††La respuesta SRI(4) se definió como una reducción ≥ 4 puntos en la puntuación SLEDAI-2K, < 1 nueva puntuación en el dominio de órgano A del BILAG-2004 o < 2 nuevas puntuaciones en el dominio de órgano B del BILAG-2004, $< 0,3$ puntos (10 %) de aumento en la puntuación EGM con respecto al valor de referencia, y ninguna interrupción del producto en investigación ni uso de medicamentos restringidos más allá del umbral permitido por el protocolo. Las respuestas SRI(5), SRI(6), SRI(7) y SRI(8) se definen de manera similar a la respuesta SRI(4), con la excepción de que la reducción de puntos en la puntuación de SLEDAI-2K es ≥ 5 , ≥ 6 , ≥ 7 o ≥ 8 para SRI (5), (6), (7) y (8), respectivamente.

‡‡Se calcula como una relación de tasas (anifrolumab/placebo).

En la subpoblación con un nivel alto en la prueba de IFNGS (301/362, 83,1 % de los pacientes en general), la tasa de respuesta a la BICLA en la semana 52 fue mayor en el grupo de anifrolumab que en el grupo de placebo (diferencia del 17,3 [IC del 95 %: 6,5, 28,2], P ajustado = 0,002) (**Tabla 4**). Entre los pacientes que recibieron prednisona o equivalente ≥ 10 mg/día en la aleatorización (47,0 %, 170/362), se observó una diferencia en la proporción de pacientes que lograron una reducción sostenida a $\leq 7,5$ mg/día (anifrolumab 51,5 %, 45/87; placebo 30,2 %, 25/83; diferencia 21,2 [IC del 95 %: 6,8, 35,7], P ajustado = 0,014) (**Tabla 4; figura 5B**). Entre los pacientes con una enfermedad de la piel al menos moderadamente activa (CLASI ≥ 10) a partir del valor de referencia, se logró una reducción CLASI ≥ 50 % en la semana 12 en más pacientes tratados con anifrolumab (49,0 %, 24/49) que en los pacientes tratados con placebo (25,0 %, 10/40; diferencia del 24,0 [IC del 95 %: 4,3, 43,6], P ajustado = 0,039) (**figura 5C**). Los porcentajes de pacientes con ≥ 6 articulaciones inflamadas y ≥ 6 articulaciones dolorosas a la palpación a partir del valor de referencia que lograron una disminución ≥ 50 % en el recuento de articulaciones inflamadas y dolorosas a la palpación a las 52 semanas fueron similares en los grupos de anifrolumab (42,2 %, 30/71) y placebo (37,5 %, 34/90) (diferencia de 4,7 [IC del 95 %: -10,6-20,0; P ajustado = 0,55). La tasa de exacerbaciones anualizada basada en el BILAG fue numéricamente inferior para el grupo de anifrolumab que para el grupo de placebo (0,43 frente a 0,64, respectivamente; relación de tasas: 0,67 [IC del 95 %: 0,48, 0,94]) (P ajustado = 0,081), y el análisis exploratorio del tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación favoreció al anifrolumab (coeficiente de riesgo, 0,65; IC del 95 %: 0,46, 0,91) (**figura 6B**).

La respuesta al SRI(4) en la semana 52 fue numéricamente mayor en el grupo de anifrolumab (55,5 %, 100/180) que en el grupo de placebo (37,3 %, 68/182; diferencia de 18,2 [IC del 95 %: 8,1, 28,3]) (**Tabla 4**). Para cada uno de los umbrales más altos del SRI (5-8), se observaron diferencias numéricas a favor del anifrolumab.

En los pacientes que tenían un nivel alto en la prueba de IFNGS tipo I a partir del valor de referencia y que recibieron anifrolumab (150/180, 83,3 %), la neutralización del IFNGS se logró al principio del tratamiento (mediana del porcentaje de neutralización en la semana 12 = 88,0 %) y se mantuvo hasta la semana 52 (**Tabla 5; figura 7**). No se observó neutralización del IFNGS con el tratamiento con placebo. Entre los pacientes con niveles anormales de anticuerpos anti-ADNbc a partir del valor de referencia, los niveles tendieron a normalizarse con el tratamiento con anifrolumab. Entre los pacientes con niveles anormales (bajos) del complemento a partir del valor de referencia, se observaron aumentos numéricamente mayores en el grupo de anifrolumab. Entre los pacientes tratados con anifrolumab que dieron negativo para ADA a partir del valor de referencia, pocos dieron positivos para ADA en algún momento posterior a partir del valor de referencia (1/170 pacientes [0,6 %]).

Se notificaron efectos adversos en 159/180 (88,3 %) pacientes tratados con anifrolumab y en 153/182 (84,1 %) pacientes tratados con placebo.

Tabla 5 Resultados de supresión del distintivo génico de interferón, biomarcadores inmunitarios e inmunogenicidad

Biomarcador*	Placebo (n=182)	Anifrolumab 300 mg (n=180)
Porcentaje de distintivo farmacodinámico de 21 genes de IFN inicial en pacientes con un distintivo de PD elevado de 21 genes a partir del valor de referencia	n=111	n=121
Media (DE)	153,64	25,66
Mediana	99,93	9,94

5	Cambio con respecto al valor de referencia de los anticuerpos anti-ADNbc en pacientes con niveles elevados de ADNbc a partir del valor de referencia, U/ml	n=49	n=71
	Media (DE)	-17,60	8,89
	Mediana	-4,65	-12,56
10	Cambio con respecto a la concentración del complemento de referencia en pacientes con niveles anormales del complemento a partir del valor de referencia		
	C3, g/l	n=58	n=64
	Media (DE)	0,0448 (0,16194)	0,1132 (0,19471)
15	Mediana	0,0475	0,0890
	C4, g/l	n=33	n=43
	Media (DE)	0,0071 (0,01854)	0,0225 (0,03761)
20	Mediana	0,0060	0,0100
	Unidades CH50, CH50	n=13	n=14
	Media (DE)	87,6 (67,1)	95,1 (79,7)
25	Mediana	75,0	106,0
	Positivo para ADA en cualquier visita, n/N (%)	20/182 (11,0)	8/180 (4,4)
	Positivo para ADA solo después del inicio del estudio, n/N (%)	9/167 (5,4)	1/170 (0,6)
30	Positivo para ADA de forma persistente, n/N (%)	3/167 (1,8)	1/170 (0,6)
	*Medido en la semana 52, salvo que se indique lo contrario. †La presencia de ADA inducida por el tratamiento se detectó en 2 o más evaluaciones (con ≥16 semanas entre el primer y el último resultado positivo) o se detectó en la última evaluación (en pacientes que dieron negativo para ADA a partir del valor de referencia).		

Abreviaturas: ADA: anticuerpo antifármaco; BL: valor de referencia; C3: tercer complemento; C4: cuarto complemento; CH50: niveles totales del complemento hemolítico; ADNbc: ADN bicatenario; IFNGS: distintivo génico de interferón; DE: desviación estándar, wk = semana.

Ejemplo 2 Respuesta temprana y sostenida

Respuestas tempranas y sostenidas con el tratamiento con anifrolumab en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) activo en dos ensayos de fase 3

Antecedentes

En los ensayos de fase 3 TULIP-2 y TULIP-1 sobre el LES, los porcentajes de pacientes que respondieron a la BICLA en la semana 52 fueron mayores después del tratamiento con el anticuerpo del receptor de interferón tipo I, anifrolumab, que con placebo, con diferencias del 16,3 % (criterio de valoración primario; P = 0,001; IC del 95 %: 6,3-26,3) y del 16,4 % (criterio de valoración secundario; IC del 95 %: 6,7-26,2), respectivamente.

Objetivo

Para comprender mejor la evolución temporal de las respuestas BICLA al anifrolumab, se examinaron las respuestas a lo largo del tiempo en comparación con aquellas al placebo en el TULIP-2 y el TULIP-1, incluidas las que se mantuvieron desde la obtención hasta la semana 52. La respuesta clínica mayor (RCM) y la respuesta clínica parcial (RCP) también se evaluaron como medidas de resultado alternativas. En particular, para comparar las respuestas BICLA al anifrolumab con aquellas al placebo a lo largo del tiempo en TULIP-1, TULIP-2 y los datos agrupados de TULIP en los primeros puntos de tiempo, el tiempo transcurrido hasta el inicio de la respuesta se mantuvo hasta la semana 52 y la respuesta clínica mayor y parcial. La respuesta clínica mayor se define como todas las puntuaciones C o mejores del BILAG-2004 en la semana 24, sostenidas hasta la semana 52, sin nuevas puntuaciones de A o B entre las semanas 24 y 52. La respuesta clínica parcial se define como un máximo de 1 puntuación de B del BILAG-2004 en la semana 24, sostenida hasta la semana 52, sin una nueva puntuación en el dominio A o >1 nueva puntuación en el dominio B hasta la semana 52.

Métodos

Los ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo TULIP-2 y TULIP-1 evaluaron la eficacia y la seguridad del anifrolumab (300 mg cada 4 semanas) durante 52 semanas en pacientes con LES moderadamente a severamente activo que recibían el tratamiento estándar. El tiempo transcurrido hasta el inicio de la respuesta a la BICLA, que se mantuvo desde el momento en que se alcanzó hasta la semana 52, se evaluó utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox. La RCM se definió como todas las puntuaciones C o mejores del BILAG-2004 en la semana 24, mantenidas sin nuevas puntuaciones A o B entre las semanas 24 y 52. La RCP se definió como ≤ 1 puntuación en B del BILAG-2004 en la semana 24 sostenida sin una nueva puntuación A o >1 nueva puntuación en el dominio B hasta la semana 52. En el caso de TULIP-1, la tasa de respuesta a la BICLA y el tiempo transcurrido hasta el inicio de la respuesta a la BICLA se analizaron utilizando las reglas modificadas para medicamentos restringidos; la RCM y la RCP se analizaron utilizando el plan de análisis preespecificado.

Resultados

Hubo más pacientes con respuesta a la BICLA con anifrolumab que con placebo desde los primeros puntos de tiempo (figura 9, FIG. 11, FIG. 12). El tiempo transcurrido hasta el inicio de la respuesta a la BICLA sostenida favoreció al anifrolumab (figura 11, FIG. 12). Hubo diferencias numéricas a favor del anifrolumab en el porcentaje de pacientes con respuestas BICLA sostenidas y el porcentaje de pacientes con RCP y RCM (figura 13). En total, 180 pacientes en cada uno de los ensayos TULIP-2 y TULIP-1 recibieron anifrolumab, en comparación con 182 y 184 pacientes en los grupos de placebo, respectivamente. En las tres primeras evaluaciones en TULIP-2 (semanas 4, 8 y 12), los porcentajes numéricamente superiores de pacientes tratados con anifrolumab (26,8 %, 35,3 % y 42,9 %, respectivamente) se clasificaron como pacientes con una respuesta a la BICLA en comparación con el grupo de placebo (21,3 %, 21,6 % y 31,8 %). Se observó una tendencia similar en TULIP-1 con anifrolumab (23,3 %, 34,2 % y 36,5 %) frente a placebo (18,3 %, 23,2 % y 27,5 %). El tiempo transcurrido hasta el inicio de la respuesta a la BICLA, sostenida desde el inicio del estudio hasta la semana 52, favoreció al anifrolumab tanto en TULIP-2 (CRI 1,55, IC del 95 %: 1,11-2,18) como en TULIP-1 (CRI 1,93, IC del 95 %: 1,38-2,73). En el caso de TULIP-2, 86 (47,8 %) pacientes tratados con anifrolumab presentaron respuestas a la BICLA que se mantuvieron desde el momento del inicio hasta la semana 52, en comparación con 57 (31,3 %) pacientes del grupo de placebo. En el caso de TULIP-1, 85 (47,2 %) pacientes del grupo de tratamiento con anifrolumab presentaron respuestas a la BICLA que se mantuvieron desde el momento del inicio hasta la semana 52, en comparación con 55 (29,9 %) pacientes del grupo de placebo. En TULIP-2 y TULIP-1, se observó RCM en el 20,8 % y el 22,1 % de los pacientes tratados con anifrolumab, respectivamente, en comparación con el 10,9 % y el 15,8 % de los que recibieron placebo. La RCP se observó en el 46,8 % y el 45,4 % de los pacientes tratados con anifrolumab, en comparación con el 38,4 % y el 40,2 % de los grupos de placebo, respectivamente.

Conclusión

Las respuestas rápidas y duraderas a la BICLA respaldan el beneficio clínico del anifrolumab para los pacientes con LES moderadamente a severamente activo. En dos estudios de fase 3, una mayor proporción de pacientes logró respuestas a la BICLA sostenidas desde el inicio del estudio hasta la semana 52 con el tratamiento con anifrolumab en comparación con los que recibieron placebo. El anifrolumab produjo diferencias numéricamente favorables en cuanto al tiempo transcurrido hasta el inicio de las respuestas a la BICLA que se mantuvieron durante la semana 52 en todos los estudios TULIP. La RCM y la RCP también favorecieron al anifrolumab. Estos datos respaldan la sostenibilidad del beneficio clínico derivado del tratamiento con anifrolumab en pacientes con LES activo.

Ejemplo 3: Eficacia en subgrupos de pacientes

Objetivo

Comparar las respuestas BICLA al anifrolumab frente al placebo hasta la semana 52 en subgrupos de pacientes definidos por el protocolo en TULIP-1 y TULIP-2 y en datos agrupados de TULIP-1 y TULIP-2. Las características de referencia se muestran en las Tablas 6 y 7.

Resultados

En la semana 52, se observaron tasas de respuesta a la BICLA sólidas con anifrolumab en subgrupos preespecificados en TULIP-1, TULIP-2 y los datos agrupados de TULIP. No hubo un impacto sustancial en el tamaño del efecto de los datos demográficos (figura 14-16), la actividad de la enfermedad inicial (figura 17), la dosis inicial de CSO (figura 18) y el estado de la prueba de IFNGS tipo I inicial (figura 19). La tasa de respuesta al anifrolumab fue similar en los pacientes con niveles altos y bajos en la prueba de IFNGS (figura 19).

Tabla 6: Datos demográficos de referencia de los pacientes

Datos demográficos de referencia de los pacientes		TULIP agrupado ^a	
		Placebo (n=366)	Anifrolumab 300 mg (n=360)
Edad, media (DE), años		41,0 (11,9)	42,6 (12,0)
Mujer, n (%)		341 (93,2)	333 (92,5)
IMC, n (%)	≤28 kg/m ²	223 (60,9)	205 (56,9)
	>28 kg/m ²	143 (39,1)	155 (43,1)
Raza ^b , n (%)	Blanco	244 (66,7)	235 (65,3)
	Negro/afroamericano	48 (13,1)	46 (12,8)
	Asiático	35 (9,6)	41 (11,4)
	Otro	31 (8,5)	30 (8,3)
Región geográfica ^c , n (%)	Asia-Pacífico	32 (8,7)	38 (10,6)
	Europa	122 (33,3)	115 (31,9)
	América Latina	57 (15,6)	59 (16,4)
	Estados Unidos/Canadá	140 (38,3)	139 (38,6)
	Resto del mundo	15 (4,1)	9 (2,5)

IMC: índice de masa corporal; IFNGS: distintivo génico de interferón tipo I; CSO: corticosteroide orales; DE: desviación estándar; SLEDAI-2K: índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico 2000; qPCR, reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa.

Tabla 7: Características de referencia de la enfermedad

Características de referencia de la enfermedad		TULIP agrupado ^a	
		Placebo (n=366)	Anifrolumab 300 mg (n=360)
SLEDAI-2K (proyección)	Media (DE)	11,3 (3,6)	11,4 (3,9)
	≥10, n (%)	260 (71,0)	251 (69,7)
	>10 mg/día	181 (49,5)	170 (47,2)
Dosificación de CSO, n (%)	>10 mg/día	185 (50,5)	190 (52,8)
Estado de FINGGS tipo I ^d , n (%)	Alto	302 (82,5)	298 (82,8)
	Bajo	64 (17,5)	62 (17,2)

Ejemplo 4: Evaluaciones de erupciones

Antecedentes

El tratamiento con anifrolumab mejoró las tasas de respuesta de la Evaluación compuesta del lupus basada en el Grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas (BILAG) (BICLA), en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) en los ensayos TULIP-2 y TULIP-1 de fase 3. Además, las tasas anualizadas de exacerbaciones fueron más bajas entre los grupos tratados con anifrolumab en comparación con los que recibieron placebo.

Objetivo

Los datos de TULIP-2 y TULIP-1 se analizaron para evaluar los efectos del anifrolumab sobre el número de exacerbaciones de LES y el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación durante 52 semanas de tratamiento.

Métodos

Los ensayos TULIP-2 y TULIP-1, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, evaluaron la eficacia y la seguridad de 300 mg de anifrolumab intravenoso frente al placebo cada 4 semanas durante 48 semanas, y los criterios de valoración primarios se evaluaron en la semana 52 en pacientes con LES de moderado a grave a pesar del tratamiento estándar. Las exacerbaciones se definieron como ≥1 nueva puntuación en el dominio B del BILAG-2004 o ≥2 nuevas puntuaciones (empeoramiento) en el dominio B del BILAG-2004 en comparación con la visita del mes anterior. El tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación se evaluó utilizando un modelo de riesgos

proporcionales de Cox. La tasa de exacerbaciones anualizada se analizó utilizando un modelo de regresión binomial negativa.

Resultados

En TULIP-2 (anifrolumab, n = 180; placebo, n = 182) y TULIP-1 (anifrolumab, n = 180; placebo, n = 184), menos pacientes experimentaron ≥ 1 exacerbación del BILAG-2004 en los grupos de anifrolumab (TULIP-2: 31,1 %, n = 56; TULIP-1: 36,1 %, n = 65) en comparación con los grupos de placebo (TULIP-2: 42,3 %, n = 77; TULIP-1: 43,5 %, n = 80; **figura 20**). Se observaron resultados favorables al anifrolumab en el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación (TULIP-2: coeficiente de riesgo [CRI] 0,65, intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,46-0,91 y TULIP-1: CRI: 0,76, IC del 95 %: 0,55-1,06; **figura 21**) y tasas de exacerbaciones anualizadas basadas en BILAG (TULIP-2: relación de tasas ajustada de 0,67, IC del 95 %: 0,48-0,94 y TULIP-1: relación de tasas de 0,83, IC del 95 %: 0,60-1,14) en ambos ensayos. Las tasas anualizadas de exacerbaciones del BILAG (en comparación con la visita anterior) fueron significativamente más bajas en el grupo de anifrolumab que en el grupo de placebo en TULIP-2 (**figura 22**). Menos pacientes experimentaron ≥ 1 exacerbación del BILAG en comparación con la visita anterior en el grupo de anifrolumab en TULIP-1, TULIP-2 y TULIP agrupado (36,1 %, 31,1 % y 33,6 %, respectivamente) en comparación con el grupo de placebo (43,5 %, 42,3 % y 42,9 %, respectivamente; **figura 23**).

Conclusiones

En dos ensayos de fase 3, se observaron reducciones en el número total de exacerbaciones y en las tasas anualizadas de exacerbaciones, así como una prolongación del tiempo transcurrido hasta que se produce la primera exacerbación con el tratamiento con anifrolumab en comparación con el placebo. Estos resultados respaldan el potencial del anifrolumab para reducir la actividad de la enfermedad y reducir las exacerbaciones, beneficiando así a los pacientes con LES. Los resultados de los ensayos TULIP respaldan la capacidad del anifrolumab no solo para reducir la actividad de la enfermedad sino también para reducir las exacerbaciones en presencia de una reducción gradual de CSO, un atributo que es vital para el tratamiento prolongado de los pacientes con LES.

Ejemplo 5: Entendiendo BICLA

Antecedentes

La Evaluación compuesta del lupus basada en el BILAG (BICLA) es una medida global compuesta validada de la actividad de la enfermedad del LES que registra una mejora parcial y completa en los sistemas de órganos. La BICLA se utilizó como criterio de valoración en los ensayos TULIP-1 y TULIP-2 de fase 3 del anifrolumab. Este estudio investigó la relación entre la respuesta a la BICLA y las evaluaciones clínicas/de laboratorio del LES en TULIP-1 y TULIP-2, independientemente del tratamiento.

Métodos

Este fue un análisis *post hoc* de los ensayos aleatorizados y doble ciego TULIP-1 y TULIP-2. Los pacientes con LES moderadamente a severamente activo, a pesar del tratamiento estándar, se distribuyeron al azar para recibir anifrolumab (150 o 300 mg por vía intravenosa cada 4 semanas) o un placebo durante 48 semanas, y el criterio de valoración primario se evaluó en la semana 52. Las respuestas a la BICLA se definieron según lo siguiente: reducción de las puntuaciones de referencia en los dominios A y B del BILAG-2004 a B/C/D y C/D, respectivamente, y sin empeoramiento en ningún sistema de órganos; sin empeoramiento de la puntuación del índice de actividad de la enfermedad de LES de 2000 (SLEDAI-2K); sin empeoramiento $\geq 0,3$ puntos en la evaluación global del médico (EGM; rango de 0 a 3). La reducción sostenida de la dosis de corticosteroides orales (CSO) se definió como la dosis de CSO $\leq 7,5$ mg/día alcanzada en la semana 40 y sostenida hasta la semana 52. La respuesta a la actividad del Índice de área y gravedad de la enfermedad del lupus eritematoso cutáneo (CLASI-A) se definió como una reducción ≥ 50 % de la puntuación del CLASI-A con respecto al valor de referencia en los pacientes con CLASI-A ≥ 10 a partir del valor de referencia.

Resultados

Las características de referencia fueron generalmente comparables entre los pacientes que respondieron a la BICLA (N = 318) y los que no respondieron a la BICLA (N = 501). En general, se observaron mejores resultados en los pacientes que respondieron a la BICLA frente a los que no respondieron, incluidas las mejoras numéricamente mayores en SLEDAI-2K (-7,4 [desviación estándar: 3,64] frente a -4,2 [4,28]) desde el inicio del estudio hasta la semana 52. Se observó una mayor reducción media de la dosis diaria de CSO en los pacientes que respondían a la BICLA frente a los que no respondían (-5,4 [DE: 6,84] frente a -1,7 [8,08]) desde el inicio del estudio hasta la semana 52 y más pacientes que respondían a la BICLA frente a los que no respondían (79,2 % frente al 19,1 %) lograron una reducción sostenida de la dosis de CSO en comparación con los que no respondían a la BICLA (79,2 % frente al 19,1 %) en la semana 52. Se logró una reducción en la puntuación del CLASI-A en más pacientes que respondieron a la BICLA en comparación con los que no respondieron (92,0 % frente al 23,2 %) en la semana 52. Se observó una mayor reducción en los niveles medios de anti-ADNbc en los pacientes que respondieron a la BICLA frente a los que

no respondieron (-46,1 [DE: 335,69] frente a 15,8 [450,92]) desde el inicio del estudio hasta la semana 52; también se observaron mejoras numéricas en las proteínas del complemento, C3 y C4.

Conclusiones

La respuesta a la BICLA se asocia con mejoras en múltiples medidas clínicas y de laboratorio del LES, lo que refuerza su valor como criterio de valoración primario clínicamente significativo en los ensayos sobre el LES. El tratamiento de sujetos con LES con el inhibidor del IFN tipo I anifrolumab en dos ensayos clínicos de fase III produjo una respuesta a la BICLA en los pacientes, que se asoció con otras mejoras en múltiples medidas clínicas y de laboratorio del LES.

Ejemplo 5: Reducción temprana y sostenida de la gravedad de la enfermedad de la piel medida por CLASI

Antecedentes

La piel es el segundo órgano más comúnmente afectado en el LES, y hasta el 85 % de los pacientes padecen enfermedades de la piel. El índice de área y gravedad de la enfermedad del lupus eritematoso cutáneo (CLASI) es un índice validado para medir la gravedad de la enfermedad de la piel con puntuaciones de actividad (CLASI-A) que van de 0 (leve) a 70 (grave). CLASI-A incluye mediciones de eritema, descamación/hipertrofia, lesiones de las membranas mucosas, caída reciente del cabello y alopecia no cicatricial. En los ensayos TULIP-1 y -2 de fase 3 en pacientes con LES, una mayor proporción de pacientes con una puntuación del CLASI-A ≥ 10 a partir del valor de referencia lograron una reducción ≥ 50 % del CLASI-A en la semana 12 con anifrolumab en comparación con placebo. Además, se evaluó el efecto del anifrolumab sobre la actividad de la enfermedad del LES específica de la piel utilizando datos agrupados de TULIP-1 y -2.

Métodos

TULIP-1 y TULIP-2 fueron ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de 52 semanas que evaluaron la eficacia y la seguridad del anifrolumab (300 mg por vía intravenosa cada 4 semanas durante 48 semanas) en pacientes con LES moderadamente a severamente activo a pesar del tratamiento estándar. El análisis de los ensayos TULIP-1 y -2 se realiza por separado utilizando las reglas para medicamentos restringidos según el protocolo de TULIP-2, y se agruparon los datos de ambos ensayos. Se compararon las respuestas de la piel a lo largo del tiempo en pacientes que recibieron anifrolumab frente a los que recibieron placebo. La respuesta al CLASI-A se definió como una reducción ≥ 50 % de la puntuación del CLASI-A con respecto al valor de referencia en pacientes con CLASI-A ≥ 10 . El tiempo transcurrido hasta la respuesta del CLASI-A se evaluó utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados

En total, 360 pacientes recibieron anifrolumab y 366 recibieron placebo. Al inicio del estudio, la puntuación media (DE) del CLASI-A fue de 8,1 (7,41); el 95,9 % (696/726) de los pacientes tenían una puntuación del CLASI-A inicial > 0 y el 27,7 % (201/726) tenían una puntuación del CLASI-A inicial ≥ 10 . En el subgrupo de pacientes con una puntuación del CLASI-A inicial ≥ 10 , el 36,0 % (38/107) de los pacientes que recibieron anifrolumab alcanzaron la respuesta al CLASI-A (reducción ≥ 50 %) en la semana 8, frente al 21,7 % (21/94) de los pacientes que recibieron placebo (diferencia 14,3; IC del 95 %: 1,8 %, 26,9 %). (FIGURA 24). Los resultados que favorecen al anifrolumab se observaron en cuanto al tiempo transcurrido hasta el inicio de la respuesta al CLASI-A, que se mantuvo hasta la semana 52 en TULIP-1 (coeficiente de riesgo [CRI] 1,91; IC del 95 %: 1,14, 3,27) y TULIP-2 (CRI 1,55; IC del 95 %: 0,87, 2,85) (**figura 25**). Del subgrupo de pacientes con CLASI-A inicial > 0 , un mayor número de pacientes alcanzó una respuesta al CLASI-A (reducción ≥ 50 %) en la semana 12 en los grupos de anifrolumab frente a los de placebo tanto en TULIP-1 como en TULIP-2 (P nominal $< 0,05$) (figura 26); se observó un efecto similar en el subgrupo de pacientes con una puntuación del CLASI-A inicial ≥ 10 tanto en TULIP-1 como TULIP-2 (P nominal $< 0,05$) (**figura 26**). En la **figura 27** se muestra un ejemplo de un paciente después del tratamiento con anifrolumab (300 mg).

Conclusiones

El tratamiento con anifrolumab se asoció con mejoras rápidas y duraderas en la actividad de la enfermedad del LES específica de la piel, según lo evaluado por el CLASI, en un subgrupo de pacientes con actividad cutánea de leve a grave a partir del valor de referencia. Estos hallazgos demuestran la capacidad del anifrolumab para reducir la actividad de la enfermedad de la piel en pacientes con LES moderadamente a severamente activo.

Ejemplo 6: Relevancia clínica de BILCA

Antecedentes

La Evaluación compuesta del lupus basada en el Grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas (BICLA) es una medida global validada de la respuesta al tratamiento en los ensayos clínicos sobre el lupus eritematoso sistémico

(LES). Para comprender la relevancia de BICLA para la práctica clínica, se investigó la relación entre la respuesta a la BICLA y las evaluaciones rutinarias del LES y los resultados informados por los pacientes (PRO).

BICLA se desarrolló después de una revisión por un panel de expertos de los índices de actividad de la enfermedad utilizados en los ensayos clínicos sobre el LES. La respuesta a la BICLA requiere una mejora en todos los dominios afectados a partir del valor de referencia (evaluados por BILAG-2004), ningún empeoramiento en otros dominios del BILAG-2004, ningún empeoramiento con respecto al valor de referencia tanto en SLEDAI-2K como en EGM, ningún inicio de tratamiento no protocolizado ni uso de fármacos más allá de los umbrales permitidos por el protocolo, y ninguna interrupción del producto en investigación. Por lo tanto, a diferencia del SRI, el impulsor de la eficacia en BICLA es BILAG-2004, mientras que el empeoramiento se evalúa con SLEDAI-2K y EGM, además del BILAG. BICLA, basada en BILAG-2004, pondera los sistemas de órganos por igual y distingue entre la enfermedad inactiva, la mejora parcial y completa y el empeoramiento de la actividad de la enfermedad, mientras que el SRI basado en SLEDAI-2K asigna una ponderación a los sistemas de órganos y requiere una resolución completa de la actividad de la enfermedad en el sistema de órganos afectado para detectar mejora.

Las evaluaciones compuestas del LES no se utilizan de forma rutinaria en la práctica clínica. Por lo tanto, es posible que los médicos no aprecien la relevancia de la respuesta al tratamiento evaluada de esta manera. Por lo tanto, se investigó la relación entre la respuesta a la BICLA y otras medidas de la enfermedad del LES que son significativas en la práctica clínica del mundo real, incluidas las exacerbaciones, la dosificación diaria de glucocorticoides orales y la reducción sostenida de glucocorticoides orales, las PRO, la utilización de recursos médicos y las medidas clínicas y de laboratorio de la enfermedad global y específica de órgano. Estas relaciones se evaluaron entre las pacientes que respondieron a la BICLA y los que no respondieron utilizando datos agrupados de los ensayos TULIP-1 y TULIP-2 de fase 3 con anifrolumab, independientemente de la asignación al grupo de tratamiento.

Métodos

Los pacientes y el diseño del estudio

Este fue un análisis *post hoc* de los datos agrupados de los ensayos TULIP-1 y TULIP-2 de fase 3 aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y de 52 semanas. En resumen, los pacientes elegibles tenían entre 18 y 70 años, cumplían los criterios de clasificación revisados del Colegio Americano de Reumatología para el LES (13) y tenían un LES seropositivo de moderado a grave a pesar del tratamiento estándar. Se excluyeron los pacientes con nefritis lúpica grave activa o LES neuropsiquiátrico. Los pacientes se distribuyeron al azar para recibir infusiones intravenosas de placebo o anifrolumab cada 4 semanas durante 48 semanas, además del tratamiento estándar (TULIP-1: placebo, anifrolumab 150 mg o anifrolumab 300 mg [2:1:2]; TULIP-2: placebo o anifrolumab 300 mg [1:1]). El criterio de valoración primario se evaluó en la semana 52. Otros tratamientos se mantuvieron estables durante todo el ensayo, excepto aquellos basados en los glucocorticoides orales cuya dosis determinada por el protocolo se procura reducir gradualmente. En el caso de los pacientes que recibían glucocorticoides orales ≥ 10 mg/día a partir del valor de referencia, se procuró una reducción gradual de glucocorticoides orales a $\leq 7,5$ mg/día entre las semanas 8 y 40; la reducción también se permitió para los pacientes que recibían glucocorticoides orales < 10 mg/día a partir del valor de referencia. Se requirió una dosis oral estable de glucocorticoides entre las semanas 40 y 52.

Criterios de valoración y evaluaciones del estudio

La respuesta a la BICLA se definió como todo lo siguiente: reducción de todas las puntuaciones de referencia de los dominios A y B del BILAG-2004 a B/C/D y C/D, respectivamente, y ningún empeoramiento en otros sistemas de órganos del BILAG-2004 según lo definido por ≥ 1 nueva puntuación en el dominio A del BILAG-2004 o ≥ 2 nuevas puntuaciones en el dominio B del BILAG-2004; ningún aumento en la puntuación del SLEDAI-2K (con respecto al valor de referencia); ningún aumento en la puntuación de la EGM ($\geq 0,3$ puntos con respecto al valor de referencia); ninguna interrupción del producto en investigación y ningún uso de medicamentos restringidos más allá de los umbrales permitidos por el protocolo. Los datos agrupados se analizaron según las reglas analíticas para medicamentos restringidos de TULIP-2 para clasificar a los respondedores y a los no respondedores.

Las medidas de resultado clínico se compararon entre los pacientes que respondieron y los que no respondieron a la BICLA en la semana 52, independientemente del grupo de tratamiento asignado, y los resultados se presentan en una jerarquía de relevancia clínica, acordada por consenso entre los autores. Las medidas de resultado incluyen el porcentaje de pacientes con exacerbaciones (definido como ≥ 1 nueva puntuación en el dominio B del BILAG-2004 o ≥ 2 nuevas puntuaciones en el dominio B del BILAG-2004 en comparación con la visita anterior) hasta la semana 52, las tasas de exacerbaciones anualizadas, el porcentaje de pacientes que logran una reducción sostenida de la dosis de glucocorticoides orales (definida como una reducción de la dosis de glucocorticoides orales a $\leq 7,5$ mg/día de prednisona o equivalente, lograda antes de la semana 40 y sostenida hasta la semana 52, en pacientes que reciben ≥ 10 mg/día a partir del valor de referencia) y cambio en la dosis diaria de glucocorticoides orales desde el inicio del estudio hasta la semana 52. Los cambios en las PRO se evaluaron desde el inicio del estudio hasta la semana 52, incluidas las respuestas en la evaluación funcional de la terapia por enfermedades crónicas-fatiga [FACIT-F] (definida como una mejora de más de 3 puntos), las respuestas en la encuesta de salud de formato abreviado 36 versión 2 [SF-36-v2] [agudo], el resumen del componente físico [RCF] y el resumen del componente mental [RCM] (definidos como

una mejora >3,4 en el RCF y >4,6 en el RCM), y los cambios con respecto al valor de referencia en la evaluación global del paciente [EGP]). También se evaluó la utilización de los recursos médicos (visitas de atención médica, uso del servicio de urgencias [SU] y visitas al hospital). Otros índices comparados entre los pacientes que respondieron y los que no respondieron a la BICLA fueron los cambios desde el inicio del estudio hasta la semana 52 en las respuestas del SLEDAI-2K, la EGM, el recuento de articulaciones (activas, inflamadas, dolorosas a la palpación) y las respuestas de actividad del índice de área y gravedad de la enfermedad del lupus eritematoso cutáneo (CLASI-A) (definido como una reducción ≥ 50 % en la puntuación del CLASI-A entre los pacientes con una puntuación del CLASI-A ≥ 10 a partir del valor de referencia). Se evaluaron serologías (anticuerpos anti-ADN de doble cadena [anti-ADNbc] y complemento C3 y C4); los niveles de anticuerpos anti-ADNbc se clasificaron como “positivos” (>15 U/ml) o “negativos” (≤ 15 U/ml), y los niveles de complemento se clasificaron como “anormales” (C3: $<0,9$ g/l; C4: $<0,1$ g/l) o “normales” (C3: $\geq 0,9$ g/l; C4: $\geq 0,1$ g/l). También se evaluaron los eventos adversos (EA).

Análisis estadísticos

Los diseños similares de los estudios TULIP-1 y TULIP-2 permitieron agrupar los resultados. Se seleccionaron los tamaños de muestra para TULIP-1 y TULIP-2 a fin de adquirir los tamaños de base de datos de seguridad adecuados y evaluar los criterios de valoración secundarios clave. En TULIP-1 y TULIP-2, con 180 sujetos/grupo se alcanzó una potencia >99 % y 88 %, respectivamente, para rechazar la hipótesis (sin diferencias en el criterio de valoración primario) con un valor alfa bilateral de 0,05. Las tasas de pacientes respondedores frente a los no respondedores se calcularon utilizando un enfoque de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado, que incluyó factores de estratificación de la puntuación SLEDAI-2K en la selección (<10 o ≥ 10), dosis inicial de glucocorticoides orales (<10 mg/día o ≥ 10 mg/día) y estado de la prueba de IFNGS tipo I en la selección (nivel bajo en la prueba o nivel alto en la prueba). El estudio también se incluyó en el modelo. En todos los análisis de respuesta, se consideró que los pacientes no eran respondedores si habían utilizado medicamentos restringidos más allá de los umbrales permitidos por el protocolo o si habían interrumpido el tratamiento con el producto en investigación antes de la evaluación. La comparación del cambio estimado desde el inicio del estudio hasta la semana 52 entre los pacientes que respondieron y los que no respondieron a la BICLA se evaluó mediante un modelo mixto con medidas repetidas con efectos fijos para el valor de referencia, el grupo, la visita, el estudio y los factores de estratificación utilizados en la selección; se utilizó un término de interacción para grupos por visita y la visita fue una variable repetida en el modelo. Los datos faltantes se imputaron utilizando la última observación transferida a la primera visita con datos faltantes; los datos faltantes en las visitas posteriores no se imputaron. Para los análisis de respuesta, si no se pudo derivar algún componente de la variable debido a la falta de datos, el paciente se clasificó como no respondedor en esa visita.

Resultados

Población de prueba

Se agruparon los datos de 457 pacientes en TULIP-1 y 362 pacientes en TULIP-2 (N = 819). En ambos ensayos, 360 pacientes recibieron 300 mg de anifrolumab, 93 pacientes recibieron 150 mg de anifrolumab y 366 pacientes recibieron placebo. Independientemente de la asignación al grupo de tratamiento, hubo 318 pacientes que respondieron a la BICLA y 501 que no respondieron a la BICLA en la semana 52. Los datos demográficos de los pacientes y las características clínicas de referencia estaban generalmente equilibradas entre los pacientes que respondieron y los que no que respondieron a la BICLA (Tabla 8 y Tabla 9). La mayoría de los pacientes eran mujeres (respondedores: 92,5 %; no respondedores: 93,0 %) y la edad media (desviación estándar [DE]) fue de 41,5 (11,67) años para los respondedores y de 41,7 (12,13) años para los no respondedores. Las proporciones similares de pacientes que respondieron y que no respondieron a la BICLA fueron: blancos (67,0 % frente al 65,9 %), afroamericanos (14,2 % frente al 12,6 %) o asiáticos (el 9,1 % frente al 11,0 %).

En general, se observaron mejores resultados en los pacientes que respondieron a la BICLA frente a los que no respondieron.

Tabla 8 Datos demográficos de los pacientes y características clínicas de referencia

Característica basal	Pacientes que respondieron a la BICLA en la semana 52 (n = 318)	Pacientes que no respondieron a la BICLA en la semana 52 (n = 501)
Edad, media (DE), años	41,5 (11,67)	41,7 (12,13)
Mujer, n (%)	294 (92,5)	466 (93,0)
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico del LES hasta la aleatorización, mediana (rango), meses	85,5 (0-555)	84,0 (4-503)
Nivel alto en la prueba de IFNGS en la selección, n (%)	261 (82,1)	415 (82,8)
Puntuación BILAG-2004, media (DE)	18,9 (5,20)	19,2 (5,59)

	≥1 Un artículo, n (%)	171 (53,8)	222 (44,3)
	Sin elementos A y ≥2 B, n (%)	126 (39,6)	254 (50,7)
	Ningún elemento A y <2 elementos B, n (%)	21 (6,6)	25 (5,0)
5	Puntuación SLEDAI-2K, media (DE)	10,8 (3,19)	11,7 (4,01)
	<10, n (%)	104 (32,7)	127 (25,3)
	≥10, n (%)	214 (67,3)	374 (74,7)
10	Puntuación EGM, media (DE)	1,76 (0,425)	1,81 (0,396)
	Uso de glucocorticoides orales ^a , n (%)	263 (82,7)	410 (81,8)
	>10 mg/día	98 (30,8)	152 (30,3)
15	>10 mg/día	165 (51,9)	258 (51,5)
	Antimaláricos	225 (70,8)	361 (72,1)
	Inmunosupresores	158 (49,7)	230 (45,9)
	Puntuación de actividad CLASI, media (DE)	8,5 (7,56)	7,8 (7,18)
20	<10, n (%)	215 (67,6)	373 (74,5)
	≥10, n (%)	103 (32,4)	128 (25,5)
	0, n (%)	13 (4,1)	20 (4,0)
25	>0, n (%)	305 (95,9)	481 (96,0)
	Puntuación global del SDI, media (DE)	0,6 (1,08)	0,5 (0,89)
	Recuento de articulaciones inflamadas, media (DE)	6,5 (5,27)	7,4 (6,08)
30	Recuento de articulaciones dolorosas a la palpación (DE)	9,8 (6,94)	11,1 (7,85)
	Recuento de articulaciones activas ^b , media (DE)	6,1 (5,22)	6,9 (5,97)
35	Positivo para anti-ADNbc ^c , n (%)	142 (44,7)	224 (44,7)
	Mediana (min, max), ^d U/ml	48,2 (15, 3790)	57,0 (15, 4404)
	Media (DE) ^c , U/ml	142,5 (401,84)	220,4 (526,38)
	C3 anormal ^e , n (%)	123 (38,7)	178 (35,5)
40	Mediana (mín., máx.) ^c , g/l	0,729 (0,36, 0,90)	0,715 (0,18, 0,90)
	Media (DE) ^c , g/l	0,711 (0,1279)	0,685 (0,1603)
	C4 anormal ^f , n (%)	72 (22,6)	118 (23,6)
45	Mediana (mín., máx.) ^c , g/l	0,080 (0,05, 0,10)	0,072 (0,05, 0,10)
	Media (DE) ^c , g/l	0,075 (0,0168)	0,071 (0,0145)

50 BICLA, Evaluación compuesta del lupus basada en el BILAG; BILAG-2004, Grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas-2004; CLASI, Índice de área y gravedad de la enfermedad del lupus eritematoso cutáneo; ADNbc, ADN bicatenario; IFNGS, distintivo génico de interferón; máximo, mínimo; EGM, evaluación global del médico; DE, desviación estándar; SDI: índice de daño de las clínicas colaboradoras internacionales del lupus sistémico/Colegio Americano de Reumatología; LES: lupus eritematoso sistémico; SLEDAI-2K: índice de actividad de la enfermedad del LES 2000.

55 ^aEl glucocorticoide oral incluye prednisona o equivalente; ^bUna articulación activa se define como una articulación con hinchazón y dolor a la palpación; ^c“positivo” para el anticuerpo anti-ADNbc se define como un resultado de >15 U/ml. ^dSolo los pacientes con anticuerpos anti-ADNbc y niveles anormales del complemento al inicio del ensayo se incluyen en las estadísticas de resumen de las respectivas variables. ^eLos niveles “anormales” del complemento C3 se definen como un resultado de <0,9 g/l. ^fLos niveles “anormales” del complemento C4 se definen como un resultado de <0,1 g/l.

60 Tabla 9 Datos demográficos de los pacientes y medicamentos de referencia para el LES para los pacientes que respondieron y los que no respondieron a la BICLA

65	Datos demográficos de referencia y medicación para el LES	Pacientes que respondieron a la BICLA en la semana 52 (n = 318)	Pacientes que no respondieron a la BICLA en la semana 52 (n = 501)
	Raza ^a , n (%)		

	Blanco	213 (67,0)	330 (65,9)
	Negro/afroamericano	45 (14,2)	63 (12,6)
5	Asiático	29 (9,1)	55 (11,0)
	Otro	23 (7,2)	45 (9,0)
	Grupo étnico hispano o latino, n (%)	80 (25,2)	115 (23,0)
	Región geográfica, n (%)		
10	Estados Unidos/Canadá	92 (28,9)	226 (45,1)
	Europa	126 (39,6)	144 (28,7)
15	América Latina	66 (20,8)	63 (12,6)
	Asia-Pacífico	28 (8,8)	49 (9,8)
	Resto del mundo	6 (1,9)	19 (3,8)
20	Tratamiento de referencia para el LES, n (%)		
	Glucocorticoide oral ^b	263 (82,7)	410 (81,8)
	Antimalárico	225 (70,8)	361 (72,1)
25	Inmunosupresor ^c	158 (49,7)	230 (45,9)
30	BICLA: Evaluación compuesta del lupus basada en el Grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas; DE: desviación estándar; LES: lupus eritematoso sistémico. ^a Faltaban datos sobre la raza de 16 pacientes (8 en cada uno de los grupos de respondedores y no respondedores); los "glucocorticoides orales" incluían prednisona o el equivalente; ^c los agentes inmunosupresores incluían azatioprina, metotrexato, micofenolato mofetilo, ácido micofenólico y mizoribina.		

Exacerbaciones

Entre los pacientes que respondieron a la BICLA, más pacientes no presentaron exacerbaciones durante el período de tratamiento de 52 semanas en comparación con los que no respondieron (76,1 % frente a 52,2 %), lo que significa que menos pacientes que respondieron a la BICLA experimentaron ≥ 1 exacerbación que aquellos que no respondieron (23,9 % frente a 47,8 %; diferencia: -23,9 %; intervalo de confianza [IC] del 95 %: -30,4 a -17,5; P nominal <0,001) (**figura 28A**). Menos pacientes experimentaron 1, 2 o ≥ 3 exacerbaciones y la tasa anualizada de exacerbaciones fue menor para los que respondieron a la BICLA que para los que no respondieron (coeficiente de tasas [CT]: 0,36; IC del 95 %: 0,29 a 0,47; P nominal <0,001) (**Tabla 10**).

Tabla 10 Exacerbaciones del LES en los pacientes que respondieron y los que no respondieron a la BICLA

	Pacientes que respondieron a la BICLA en la semana 52 (n = 318)	Pacientes que no respondieron a la BICLA en la semana 52 (n = 501)	
45	Exacerbaciones por paciente hasta la semana 52		
50	Pacientes con 0 exacerbaciones, n (%) ^a	242 (76,1)	263 (52,2)
	Pacientes con ≥1 exacerbación, n (%)	76 (23,9)	238 (47,8)
55	Comparación entre grupos, diferencia (IC del 95 %), valor <i>P</i> nominal ^a	-23,9 (-30,4 a -17,5), <0,001	
	1	52 (16,4)	132 (26,3)
	2	18 (5,7)	69 (13,8)
60	≥3	6 (1,9)	37 (7,4)
	Tasa de exacerbaciones hasta la semana 52^b		
	Número total de llamadas	107	401
	Tiempo total de seguimiento, años	318,8	440,6
65	Tasa anualizada (IC del 95 %)	0,30 (0,24 a 0,38)	0,83 (0,70 a 0,98)

Comparación entre grupos,
coeficiente de tasas (IC del 95 %),
valor P nominal

0,36 (0,29 a 0,47), <0,0001

BICLA: Evaluación compuesta del lupus basada en el BILAG; BILAG-2004: Grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas-2004; IC: intervalo de confianza; CMH: enfoque de Cochran-Mantel-Haenszel; EGM: evaluación global del médico; DE: desviación estándar; LES: lupus eritematoso sistémico; SLEDAI-2K: índice de actividad de la enfermedad del LES 2000.

Las exacerbaciones del BILAG-2004 se definieron mediante ≥ 1 nueva puntuación en el dominio A del BILAG-2004 o ≥ 2 nuevas puntuaciones en el dominio B del BILAG-2004 en comparación con la visita anterior.

^aLos porcentajes, la diferencia, el IC y los valores nominales P se ponderan y calculan utilizando un método CMH estratificado.

“Las tasas de exacerbaciones se calcularon utilizando un modelo de regresión binomial negativa que incluía covariables de factores de grupo y estratificación. El logaritmo en la base e del tiempo de seguimiento se utiliza como variable de compensación en el modelo para ajustar los diferentes tiempos de exposición.

Uso de glucocorticoides orales y ahorro de esteroides

Al inicio del estudio, porcentajes similares de pacientes que respondieron y que no respondieron a la BICLA recibieron glucocorticoides orales en cualquier dosis y en dosis ≥ 10 mg/día. Los pacientes que respondieron a la BICLA frente a los que no respondieron a la BICLA tuvieron mayores reducciones en la dosis diaria de glucocorticoides orales desde el inicio del estudio hasta la semana 52 (diferencia media de los mínimos cuadrados [LS]: -4,29 mg/día, IC del 95 %: -5,37 a -3,20, P nominal: <0,001) (**figura 28B**). El criterio de valoración secundario de la reducción sostenida de la dosis de glucocorticoides orales a $\leq 7,5$ mg/día entre los pacientes que recibían glucocorticoides orales ≥ 10 mg/día a partir del valor de referencia se logró en más pacientes que respondieron a la BICLA que en aquellos que no respondieron (79,2 % frente a 19,1 %; diferencia: 60,1 %; IC del 95 %: 52,1 % a 68,1 %, P nominal <0,001) (**figura 28C**). La dosis media (DE) acumulada de glucocorticoides orales hasta la semana 52 fue un 31,3 % menor en los pacientes que respondieron a la BICLA que en los que no respondieron (2159,20 [1661,39] mg frente a 3140,81 [3081,19] mg) (**figura 28D**).

PRO

Las puntuaciones de FACIT-F, RCM de SF-36 y RCF de SF-36 fueron similares para los que respondieron a la BICLA y los que no respondieron a la BICLA a partir del valor de referencia (**Tabla 11**). Se notificó una mejora en la escala FACIT-F en más pacientes que respondieron a la BICLA que en aquellos que no respondieron a la BICLA (55,6 % frente a 15,7 %; diferencia: 40,0 %, IC del 95 %: 33,6 % a 46,3 %, p nominal <0,001) (**figura 29A**). Similarmente, más pacientes que respondieron a la BICLA que los que no respondieron tuvieron una mejora por encima del umbral predefinido en el RCF de SF-36 (57,9 % frente a 12,8 %; diferencia: 45,1 %, IC del 95 %: 38,9 % a 51,3 %, P nominal <0,001) y en el RCM de SF-36 (42,6 % frente a 12,3 %; diferencia: 30,3 %, IC del 95 %: 24,1 % a 36,5 %, P nominal <0,001) (**figura 29A-C**).

Tabla 11: Puntuaciones PRO a partir del valor de referencia en los pacientes que respondieron y los que no respondieron a la BICLA

PRO	Pacientes que respondieron a la BICLA (n = 318)	Pacientes que no respondieron a la BICLA (n = 501)
FACIT-F		
n	311	467
Media (DE)	26,3 (12,63)	25,3 (11,99)
RCF de SF-36		
n	312	469
Media (DE)	38,3 (9,20)	37,0 (9,25)
RCM de SF-36		
n	312	469
Media (DE)	43,8 (11,35)	44,0 (11,24)
EGP		
n	311	467
Media (DE)	54,7 (23,36)	55,8 (21,44)

BICLA: Evaluación compuesta del lupus basada en el grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas; FACIT-F: evaluación funcional de la terapia por enfermedades crónicas-fatiga; PCM: puntuación del componente mental;

PCF: puntuación del componente físico; PRO: resultado informado por el paciente; EGP: evaluación global del paciente; DE: desviación estándar; SF-36-v2: Encuesta de salud de formato abreviado 36 versión 2 (recuerdo agudo).

EGP

Las puntuaciones de la EGP fueron similares para los que respondieron a la BICLA y los no que respondieron a la BICLA a partir del valor de referencia. Se informaron mejoras mayores en las puntuaciones de la EGP desde el inicio del estudio hasta la semana 52 tanto para los que respondieron al BICLA como para los no que respondieron al BICLA (diferencia de media de LS: -11,1, IC del 95 %: -14,9 a -7,3, P nominal <0,001) (**figura 29D**).

Utilización de recursos médicos

Durante los ensayos de 52 semanas, los pacientes que respondieron a la BICLA recibieron menos atención médica que aquellos que no respondieron (el 62,5 % frente al 70,7 %; diferencia: -8,3 %, IC del 95 %: -14,9 % a -1,6 %, P nominal: 0,015) (**Tabla 12**). Los pacientes que respondieron a la BICLA necesitaron menos visitas al servicio de urgencias (SU) en comparación con aquellos que no respondieron (11,9 % frente a 21,8 %; diferencia: -9,9 %, IC del 95 %: -15,2 % a -4,5 %, P nominal: 0,001), y menos visitas al servicio de urgencias estuvieron relacionadas con una mayor actividad del LES (2,6 % frente al 24,0 %; diferencia: -21,4 %, IC del 95 %: -35,3 % a -7,5 %, P nominal: 0,003). Similarmente, los pacientes que respondieron a la BICLA tuvieron menos visitas al hospital que aquellos que no respondieron (4,5 % frente a 14,4 %; diferencia: -10,0 %; IC del 95 %: -14,3 % a -5,7 %; P nominal: <0,001), y ninguna visita al hospital estuvo relacionada con una mayor actividad del LES entre los pacientes que respondieron a la BICLA, en comparación con el 38,5 % entre aquellos que no respondieron a la BICLA (diferencia: -38,5 %; IC del 95 %: -58,8 % a -18,2 %; P nominal: <0,001).

Tabla 12: Utilización de recursos médicos para los pacientes que respondieron y los que no respondieron a la BICLA

Utilización de recursos médicos	Pacientes que respondieron a la BICLA en la semana 52 (n = 318)	Pacientes que no respondieron a la BICLA en la semana 52 (n = 501)
Visitas de atención médica (atención primaria y especializada)		
Pacientes con ≥1 visita de atención médica ^a , n (%)	198 (62,5)	348 (70,7)
Comparación entre grupos, diferencia (IC del 95 %), valor <i>P</i> nominal	-8,3 (-14,9 a -1,6), 0,015	
Visitas al departamento de emergencias		
Pacientes con ≥1 visita al servicio de urgencias ^a , n (%)	38 (11,9)	107 (21,8)
Comparación entre grupos, diferencia (IC del 95 %), valor <i>P</i> nominal	-9,9 (-15,2 a -4,5), <0,001	
Visita relacionada con el aumento de la actividad del LES ^a , n (%)	1 (2,6)	25 (24,0)
Comparación entre grupos, diferencia (IC del 95 %), valor <i>P</i> nominal	-21,4 (-35,3 a -7,5), 0,003	
Número de visitas al servicio de urgencias por paciente ^b , media (DE)	1,4 (0,86)	1,7 (1,48)
Hospitalizaciones		
Pacientes con ≥1 visita al hospital ^a , n (%)	14 (4,5)	71 (14,4)
Comparación entre grupos, diferencia (IC del 95 %), valor <i>P</i> nominal	-10,0 (-14,3 a -5,7), <0,001	
Visita relacionada con el aumento de la actividad del LES ^a , n (%)	0	25 (38,5)
Comparación entre grupos, diferencia (IC del 95 %), valor <i>P</i> nominal	-38,5 (-58,8 a -18,2), <0,001	
Número de visitas al hospital por paciente ^b , media (DE)	1,6 (2,13)	1,4 (0,72)
Duración de la estancia hospitalaria ^b , media (DE), días	5,7 (2,64)	7,4 (8,02)

	Número total de días en la UCI ^b , n	0	5
	Número de días en la UCI, media (DE)	-	1,8 (0,45)
5	BICLA: Evaluación compuesta del lupus basada en el grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas; IC: intervalo de confianza; SU: servicio de urgencias; UCI: unidad de cuidados intensivos; DE: desviación estándar; LES: lupus eritematoso sistémico.		
10	^a Los porcentajes, las diferencias, los IC y los valores P nominales se calcularon utilizando un método CMH estratificado. "Faltaban datos sobre las visitas al hospital y al servicio de urgencias de 8 pacientes del grupo de pacientes que no respondieron a la BICLA.		

SLEDAI-2K y PGA

Las puntuaciones medias (DE) de SLEDAI-2K y EGM fueron similares entre los pacientes que respondieron y los que no respondieron a partir del valor de referencia (Tabla 1). Desde el inicio del estudio hasta la semana 52, se observaron mejoras mayores para los pacientes que respondieron a la BICLA frente a aquellos que no respondieron en el SLEDAI-2K total (diferencia media de LS: -3,5, IC del 95 %: -4,1 a -3,0, P nominal: <0,001) (**figura 30A**) y en las puntuaciones de la EGP (diferencia media de LS: -0,59; IC del 95 %: -0,67 a -0,51; P nominal: <0,001) (**figura 30B**).

Actividad de CLASI

En general, el 32,4 % de los pacientes que respondieron a la BICLA y el 25,5 % de los pacientes que no que respondieron tenían un CLASI-A de referencia ≥ 10 (Tabla 1). Entre estos pacientes, más pacientes que respondieron a la BICLA lograron una reducción ≥ 50 % en CLASI-A en la semana 52 en comparación con los pacientes que no respondieron (92,0 % frente a 23,2 %; diferencia: 68,8 %, IC del 95 %: 59,2 % a 78,3 %, P nominal: <0,001) (**figura 31A**).

Recuentos de articulaciones

Los recuentos medios (DE) de articulaciones activas (definidos como articulaciones con hinchazón y dolor a la palpación) fueron de 6,1 (5,22) y 6,9 (5,97) en los pacientes que respondieron y los que no respondieron a la BICLA, respectivamente, a partir del valor de referencia. Los recuentos medios (DE) de articulaciones inflamadas fueron de 6,5 (5,27) y 7,4 (6,08), respectivamente, y los recuentos de articulaciones dolorosas a la palpación fueron de 9,8 (6,94) y 11,1 (7,85), respectivamente. Desde el inicio del estudio hasta la semana 52, los recuentos de articulaciones mejoraron más para los pacientes que respondieron a la BICLA que para aquellos que no respondieron para las articulaciones activas (diferencia media de LS: -1,9; IC del 95 %: -2,4 a -1,4; P nominal: <0,001), dolorosas a la palpación (diferencia media de LS: -3,6; IC del 95 %: -4,4 a -2,8; P nominal: <0,001) e inflamadas (diferencia media de LS: -2,1; IC del 95 %: -2,7 a -1,6; P nominal: <0,001) (**figura 31B**).

Serologías

Al inicio del estudio, porcentajes iguales de pacientes entre los que respondieron y los que no respondieron a la BICLA dieron positivo para anticuerpos anti-ADNbc. Se observó una mejora del estado positivo a negativo para los anticuerpos anti-ADNbc en porcentajes similares de pacientes entre los que respondieron y los que no respondieron a la BICLA (5,0 % frente al 4,4 %) (tabla 13).

Tabla 13 Cambios serológicos desde el inicio del estudio hasta la semana 52 para las pacientes que respondieron y los que no respondieron a la BICLA

	Cambios desde el inicio del estudio hasta la semana 52	Pacientes que respondieron a la BICLA en la semana 52 (n = 318)	Pacientes que no respondieron a la BICLA en la semana 52 (n = 501)
55	Anti-ADNbc^a		
	n	132	147
	Cambiar de positivo a negativo, n (%)		16 (5,0) 22 (4,4)
60	Cambio de resultado negativo a resultado positivo, n (%)		8 (2,5) 16 (3,2)
	Permaneció con resultado negativo, n (%)		114 (35,8) 142 (28,3)
	Permaneció con resultado positivo, n (%)		116 (36,5) 125 (25,0)
65	Complemento C3^b		
	n	121	127

	Cambio de anormal a normal, n (%)	33 (10,4)	35 (7,0)
	Cambio de normal a anormal, n (%)	14 (4,4)	30 (6,0)
5	Permaneció normal, n (%)	167 (52,5)	193 (38,5)
	Permaneció anormal, n (%)	88 (27,7)	92 (18,4)
	Cambio medio de LS, % (IC del 95 %)	15,7 (9,489 a 21,926)	12,9 (6,852 a 18,929)
10	Diferencia media de LS, % (IC del 95 %), valor <i>P</i> nominal	2,8 (-4,19 a 9,82), 0,429	

Complemento C4^c

	N	70	79
15	Cambio de anormal a normal, n (%)	24 (7,5)	24 (4,8)
	Cambio de normal a anormal, n (%)	9 (2,8)	20 (4,0)
	Permaneció normal, n (%)	222 (69,8)	251 (50,1)
	Permaneció anormal, n (%)	46 (14,5)	55 (11,0)
20	Cambio medio de LS, % (IC del 95 %), g/l	19,5 (5,664 a 33,336)	29,1 (16,066 a 42,198)
	Diferencia media de LS, % (IC del 95 %), valor <i>P</i> nominal	-9,6 (-25,17 a 5,91), 0,223	

25 BICLA: Evaluación compuesta del lupus basada en el grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas; IC: intervalo de confianza; ADNbc: ADN bicatenario; máx.: máximo, mín.: mínimo; DE: desviación estándar.

^a'Positivo' o 'negativo' para anticuerpos anti-ADNbc se define como un resultado con un valor >15 U/ml o ≤15 U/ml, respectivamente.

30 ^bNiveles 'anormales' o 'normales' del complemento C3 se definen como un resultado de <0,9 g/l o C3, <0,9 g/l, respectivamente.

^cNiveles 'anormales' o 'normales' del complemento C4 se definen como un resultado con un valor <0,1 g/l o C3, <0,1 g/l, respectivamente.

35 Solo se incluyen en el análisis los pacientes con un valor de referencia positivo para anti-ADNbc o con anomalías en el complemento C3 o C4. El cambio porcentual, la diferencia, el IC y los valores *P* nominales se calcularon utilizando un modelo de medidas repetidas con efectos fijos para el valor de referencia, el grupo, la visita, el estudio y los factores de estratificación. Se utilizó un término de interacción visita por grupo para explicar las diferentes relaciones entre los grupos, y la visita fue una variable repetida en el modelo. Los porcentajes no equivalen al 100 % debido a la falta de datos.

40 Proporciones similares de pacientes que respondieron y no respondieron a la BICLA tenían niveles anormales de C3 y C4 a partir del valor de referencia. Los cambios porcentuales desde el inicio del estudio hasta la semana 52 en los niveles del complemento no difirieron entre los pacientes que respondieron y aquellos que no respondieron a la BICLA para el C3 (diferencia media de LS: 2,82, IC del 95 %: -4,185 a 9,819, *P* nominal: 0,429) o C4 (diferencia media de LS: -9,63, IC del 95 %: -25,174 a 5,910, *P* nominal: 0,223) (**Tabla 13**). Entre los pacientes que respondieron a la BICLA, más pacientes experimentaron mejoras, en comparación con los que no respondieron, de anormal a normal en C3 (10,4 % frente a 7,0 %) y C4 (7,5 % frente a 4,8 %).

Seguridad

50 Las frecuencias de EA fueron similares entre los pacientes que respondieron y los no que respondieron a la BICLA (83,6 % y 85,2 %) (Tabla 14). Entre los pacientes que respondieron y aquellos que no respondieron a la BICLA, porcentajes similares notificaron reacciones adversas leves y moderadas, mientras que entre los pacientes que respondieron a la BICLA menos experimentaron efectos adversos graves en comparación con aquellos que no respondieron (el 3,8 % frente al 9,4 %). No hubo efectos adversos que condujeran a la interrupción del tratamiento (DAE, por sus siglas en inglés) en los pacientes que respondieron a la BICLA, en comparación con el 8,2 % de las DAE en aquellos que no respondieron. Entre los pacientes que respondieron a la BICLA, menos pacientes experimentaron efectos adversos graves en comparación con los que no respondieron (el 5,0 % frente al 19,0 %). Las pacientes que respondieron a la BICLA tuvieron menos infecciones graves no oportunistas que los que no respondieron (el 2,2 % frente al 6,8 %). El porcentaje de pacientes con herpes zoster fue similar entre los pacientes que respondieron y los no que respondieron a la BICLA (4,7 % frente al 3,6 %), al igual que el porcentaje de pacientes con influenza (1,9 % frente al 2,0 %) o neoplasias malignas (0,6 % frente al 1,0 %).

65 Tabla 14 EA durante el tratamiento en pacientes que respondieron y no respondieron a la BICLA

EA, n (%)		Pacientes que respondieron a la BICLA en la semana 52 (n = 318)	Pacientes que no respondieron a la BICLA en la semana 52 (n = 501)
5	Pacientes con cualquier EA	266 (83,6)	427 (85,2)
	Cualquier EA con resultado de muerte	0	2 (0,4)
	Cualquier SAE (incluidos los eventos con resultado de muerte)	16 (5,0)	95 (19,0)
10	SAEs relacionados con el lupus	1 (0,3)	15 (0,3)
	Nefritis lúpica	0	1 (0,2)
	LES	1 (0,3)	14 (2,8)
	Cualquier DAE	0	41 (8,2)
15	Cualquier AE relacionado con un producto en investigación	101 (31,8)	160 (31,9)
	Cualquier AE según la intensidad máxima notificada		
	Leve	126 (39,6)	183 (36,5)
20	Moderado	128 (40,3)	197 (39,3)
	Grave	12 (3,8)	47 (9,4)
	Cualquier AESI	27 (8,5)	67 (13,4)
25	Infección grave no oportunista	7 (2,2)	34 (6,8)
	Infecciones oportunistas	0	1 (0,2)
	Anafilaxia	0	1 (0,2)
	Malignidad	2 (0,6)	5 (1,0)
30	Herpes zoster	15 (4,7)	18 (3,6)
	Tuberculosis (incluida la tuberculosis latente)	2 (0,6)	1 (0,2)
	Influenza	6 (1,9)	10 (2,0)
35	Vasculitis no relacionada con el LES	0	0
	Evento cardiovascular adverso importante	1 (0,3)	1 (0,2)

EA: evento adverso; EAEI: evento adverso de especial interés; DAE: evento adverso que conduce a la interrupción del tratamiento; EAG: evento adverso grave; LES: lupus eritematoso sistémico; TB: tuberculosis.

Conclusiones

La BICLA es una medida de resultado dicotómica del LES que clasifica a un paciente como respondedor o no respondedor basándose en los cambios en la actividad de dominio de órgano. Dado que la BICLA se utiliza principalmente en el ámbito de ensayos clínicos, el objetivo de este estudio fue evaluar la importancia de la respuesta a la BICLA en términos de resultados que son relevantes para los pacientes y los médicos. En este análisis *post hoc* de los datos agrupados adquiridos de 819 pacientes inscritos en los ensayos TULIP-1 y TULIP-2, la respuesta a la BICLA se asoció significativamente con la mejora de los resultados clínicos en una variedad de evaluaciones del LES, las PRO clave y las medidas de utilización de recursos médicos.

Las exacerbaciones, con o sin un aumento en la dosis de glucocorticoides, representan riesgos significativos para los pacientes con LES. En el largo plazo, tanto las exacerbaciones de la enfermedad como el uso de glucocorticoides orales se asocian con daños en los órganos, lo que de por sí aumenta el riesgo de mortalidad. Las exacerbaciones también se asocian con una reducción de la calidad de vida relacionada con la salud, y la gravedad de las exacerbaciones y el uso de glucocorticoides orales se correlacionan con los costes de la atención médica. Por lo tanto, un objetivo clave del tratamiento del LES es prevenir las exacerbaciones y, al mismo tiempo, minimizar la exposición a los glucocorticoides orales, lo que a su vez se espera que reduzca la utilización de recursos médicos. Se observó que las pacientes que respondieron a la BICLA tuvieron menos exacerbaciones de la enfermedad y una dosis diaria de glucocorticoides orales más baja. Un mayor porcentaje de pacientes que respondieron a la BICLA lograron una reducción sostenida de los glucocorticoides orales hasta la dosis objetivo. También tuvieron menos hospitalizaciones y visitas al servicio de urgencias que los que no respondieron, incluidas las relacionadas con el aumento de la actividad del LES. También se observaron mayores mejoras en la actividad de la enfermedad global y específica de tejido en los pacientes que respondieron frente a los no que respondieron, según lo medido por EGM, SLEDAI-2K, CLASI-A y los recuentos de articulaciones. Como se ha demostrado que la mejora de los resultados de los pacientes en cuanto a la actividad de la enfermedad y la exposición a los glucocorticoides orales se asocian con una reducción de los

costes de atención médica, las pacientes que responden a la BICLA pueden incurrir en costes de atención médica más bajos que las que no responden.

También se evaluaron los efectos adversos en los pacientes que respondieron y los que no respondieron a la BICLA. En consonancia con las tasas de exacerbaciones más bajas, la utilización reducida de recursos médicos y la menor cantidad de visitas al servicio de urgencias y hospitalizaciones relacionadas con el LES asociadas con la respuesta a la BICLA, hubo menos eventos adversos graves entre los que respondieron a la BICLA que entre los que no respondieron. Si bien la interrupción del producto en investigación por cualquier motivo dio lugar a que un paciente se clasificara como uno que no respondía a la BICLA por definición, cabe destacar que los que no respondieron a la BICLA tuvieron una mayor propensión a interrumpir el tratamiento debido a un EA que los que respondieron a la BICLA.

Los PRO se han incorporado en casi todos los ensayos clínicos sobre el LES. Sin embargo, los análisis frecuentemente arrojan discordancias entre los resultados clínicos y los PRO, ya que las percepciones de los pacientes sobre la actividad de la enfermedad y la enfermedad se ven fuertemente influenciadas por la fatiga y la calidad de vida y no se reflejan en los resultados de las medidas formales de la actividad de la enfermedad. En los ensayos TULIP, las pacientes que respondieron a la BICLA obtuvieron mejoras en los PRO validados, incluidos los componentes físicos y mentales de la encuesta de salud del SF-36 y la evaluación FACIT de la fatiga. La fatiga, un síntoma común en los pacientes con LES, interfiere con la vida diaria, y más de la mitad de los pacientes con respuestas a la BICLA experimentaron una mejora en la fatiga en los ensayos TULIP. Las puntuaciones de EGP y EGM mostraron concordancia en la mejora y mayores grados de mejora entre los que respondieron a la BICLA que entre los que no respondieron. Nuestros resultados demuestran que la respuesta a la BICLA se traduce en mejoras generales en el bienestar físico y mental de los pacientes con LES.

La investigación de las correlaciones entre la respuesta al SRI(4) y los resultados clínicos en los datos agrupados de 2 ensayos de fase 2b (sifalimumab y anifrolumab), así como de 2 ensayos de fase 3 sobre belimumab, también demostró una mejora de los resultados clínicos en los pacientes que respondieron al SRI(4) en comparación con los que no respondieron. Si bien los cambios en los resultados serológicos no fueron significativamente diferentes entre los pacientes que respondieron a la BICLA y los que no respondieron a la BICLA en los ensayos TULIP, la respuesta al SRI(4) se asoció con mejoras significativas en los niveles de los anticuerpos anti-ADNbc y el complemento C3 (pero no en los niveles de C4) en los ensayos de fase 3 sobre belimumab. Esta discordancia puede deberse a los diferentes mecanismos de acción de los 2 fármacos evaluados y/o a que el BILAG-2004, que mide la mejoría en el BICLA, no incluye la serología en su sistema de puntuación.

Los datos confirman el valor de la BICLA como criterio de valoración de un ensayo clínico y muestran que una respuesta a la BICLA se correlaciona con mejoras en una variedad de otros resultados que coinciden con las prioridades de los médicos y los pacientes en la práctica diaria.

Tabla 8 Puntuaciones PRO a partir del valor de referencia en los pacientes que respondieron y los que no respondieron a la BICLA

PRO	Pacientes que respondieron a la BICLA (n = 318)	Pacientes que no respondieron a la BICLA (n = 501)
FACIT-F		
n	311	467
Media (DE)	26,3 (12,63)	25,3 (11,99)
RCF de SF-36		
n	312	469
Media (DE)	38,3 (9,20)	37,0 (9,25)
RCM de SF-36		
n	312	469
Media (DE)	43,8 (11,35)	44,0 (11,24)
EGP		
n	311	467
Media (DE)	54,7 (23,36)	55,8 (21,44)

BICLA: Evaluación compuesta del lupus basada en el grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas; FACIT-F: evaluación funcional de la terapia por enfermedades crónicas-fatiga; PCM: puntuación del componente mental; PCF: puntuación del componente físico; PRO: resultado informado por el paciente; EGP: evaluación global del paciente; DE: desviación estándar; SF-36-v2: Encuesta de salud de formato abreviado 36 versión 2 (recuerdo agudo).

Referencias

- (1) Bruce, I. N.; O'Keeffe, A. G.; Adiós, V.; Hanly, J. G.; Manzi, S.; Su, L.; Gladman, D. D.; Bae, S.-C.; Sánchez-Guerrero, J.; Romero-Díaz, J.; Gordon, C.; Wallace, D. J.; Clarke, A. E.; Bernatsky, S.; Ginzler, E. M.; Isenberg, D. A.; Rahman, A.; Merrill, J. T.; Alarcón, G. S.; Fessler, B. J.; Fortin, P. R.; Petri, M.; Steinsson, K.; Dooley, M. A.; Khamashta, M. A.; Ramsey-Goldman, R.; Zoma, A. A.; Sturfelt, G. K.; Nived, O.; Aranow, C.; Mackay, M.; Ramos-Casals, M.; van Vollenhoven, R. F.; Kalunian, K. C.; Ruiz-Lratorza, G.; Lim, S.; Kamen, D. L.; Peschken, C. A.; Inane, M.; Urowitz, M. B. Factors Associated with Damage Accrual in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann. Rheum. Dis.* 2015, 74 (9), 1706-1713. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205171>.
- (2) Petri, M. Long-Term Outcomes in Lupus. *Am. J. Manag. Care* 2001, 7 (suplemento 16), S480-485.
- (3) Patel, D. D.; Antoni, C.; Freedman, S. J.; Levesque, M. C.; Sundry, J. S. Phase 2 to Phase 3 Clinical Trial Transitions: Reasons for Success and Failure in Immunologic Diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017, 140 (3), 685-687. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.029>.
- (4) Dowden, H.; Munro, J. Trends in Clinical Success Rates and Therapeutic Focus. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2019, 18 (7), 495-496. <https://doi.org/10.1038/d41573-019-00074-z>.
- (5) Eisenberg, R. WHY CAN'T WE FIND A NEW TREATMENT FOR SLE? *J. Autoimmun.* 2009, 32 (3-4), 223-230. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.02.006>.
- (6) Hahn, B. H. Targeted Therapies in Systemic Lupus Erythematosus: Successes, Failures and Future. *Ann. Rheum. Dis.* 2011, 70 Suppl 1, i64-i66. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.142208>.
- (7) Isenberg, D. A.; Petri, M.; Kalunian, K.; Tanaka, Y.; Urowitz, M. B.; Hoffman, R. W.; Morgan-Cox, M.; Iikuni, N.; Silk, M.; Wallace, D. J. Efficacy and Safety of Subcutaneous Tabalumab in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Results from ILLUMINATE-1, a 52-Week, Phase III, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Ann. Rheum. Dis.* 2016, 75 (2), 323-331. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207653>.
- (8) Isenberg, D.; Merrill, J.; Hoffman, R.; Linnik, M.; Morgan-Cox, M.; Veenhuizen, M.; Iikuni, N.; Dickson, C.; Silk, M.; Wallace, D.; Dörner, T. OP0184 Efficacy and Safety of Tabalumab in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE): Results from 2 Phase 3, 52-Week, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Ann. Rheum. Dis.* 2015, 74 (Suplemento 2), 141-141. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-eular.1195>.
- (9) Furie, R. A.; Leon, G.; Thomas, M.; Petri, M. A.; Chu, A. D.; Hislop, C.; Martin, R. S.; Scheinberg, M. A.; PEARL-SC Study. A Phase 2, Randomised, Placebo-Controlled Clinical Trial of Blisibimod, an Inhibitor of B Cell Activating Factor, in Patients with Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus, the PEARL-SC Study. *Ann. Rheum. Dis.* 2015, 74 (9), 1667-1675. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205144>.
- (10) Merrill, J. T.; Shanahan, W. R.; Scheinberg, M.; Kalunian, K. C.; Wofsy, D.; Martin, R. S. Phase III Trial Results with Blisibimod, a Selective Inhibitor of B-Cell Activating Factor, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE): Results from a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2018, 77 (6), 883-889. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213032>.
- (11) Isenberg, D.; Gordon, C.; Lieu, D.; Copt, S.; Rossi, C. P.; Wofsy, D. Efficacy and Safety of Ataccept for Prevention of Flares in Patients with Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus (SLE): 52-Week Data (APRIL-SLE Randomised Trial). *Ann. Rheum. Dis.* 2015, 74 (11), 2006-2015. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205067>.
- (12) Alarcón-Segovia, D.; Tumlin, J. A.; Furie, R. A.; McKay, J. D.; Cardiel, M. H.; Strand, V.; Bagin, R. G.; Linnik, MD; Hepburn, B.; LJP 394 Investigator Consortium. LJP 394 for the Prevention of Renal Flare in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheum.* 2003, 48 (2), 442-454. <https://doi.org/10.1002/art.10763>.
- (13) Mahieu, M. A.; Strand, V.; Simon, L. S.; Lipsky, P. E.; Ramsey-Goldman, R. A Critical Review of Clinical Trials in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* 2016, 25 (10), 1122-1140. <https://doi.org/10.1177/0961203316652492>.
- (14) Rovin, B. H.; Furie, R.; Latinis, K.; Looney, R. J.; Fervenza, F. C.; Sánchez-Guerrero, J.; Maciuga, R.; Zhang, D.; Garg, J. P.; Brunetta, P.; Appel, G.; LUNAR Investigator Group. Efficacy and Safety of Rituximab in Patients with Active Proliferative Lupus Nephritis: The Lupus Nephritis Assessment with Rituximab Study. *Arthritis Rheum.* 2012, 64 (4), 1215-1226. <https://doi.org/10.1002/art.34359>.
- (15) Merrill, J. T.; Neuwelt, C. M.; Wallace, D. J.; Shanahan, J. C.; Latinis, K. M.; Oates, J. C.; Utset, T. O.; Gordon, C.; Isenberg, D. A.; Hsieh, H.-J.; Zhang, D.; Brunetta, P. G. Efficacy and Safety of Rituximab in Moderately-to-Severely

Active Systemic Lupus Erythematosus: The Randomized, Double-Blind, Phase II/III Systemic Lupus Erythematosus Evaluation of Rituximab Trial. *Arthritis Rheum.* 2010, 62 (1), 222-233. <https://doi.org/10.1002/art.27233>.

(16) Daikh, D. I.; Wofsy, D. Cutting Edge: Reversal of Murine Lupus Nephritis with CTLA4lg and Cyclophosphamide. *J. Immunol.* 2001, 166 (5), 2913-2916. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.5.2913>.

(17) Merrill, J. T.; Burgos-Vargas, R.; Westhovens, R.; Chalmers, A.; D'Cruz, D.; Wallace, D. J.; Bae, S. C.; Sigal, L.; Becker, J.-C.; Kelly, S.; Raghupathi, K.; Li, T.; Peng, Y.; Kinaszchuk, M.; Nash, P. The Efficacy and Safety of Abatacept in Patients with Non-Life-Threatening Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Twelve-Month, Multicenter, Exploratory, Phase IIb, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheum.* 2010, 62 (10), 3077-3087. <https://doi.org/10.1002/art.27601>.

(18) Strand, V.; Petri, M.; Kalunian, K.; Gordon, C.; Wallace, D. J.; Hobbs, K.; Kelley, L.; Kilgallen, B.; Wegener, W. A.; Goldenberg, D. M. Epratuzumab for Patients with Moderate to Severe Flaring SLE: Health-Related Quality of Life Outcomes and Corticosteroid Use in the Randomized Controlled ALLEVIATE Trials and Extension Study SL0006. *Reumatol. Oxf. Engl.* 2014, 53 (3), 502-511. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket378>.

(19) Wallace, D. J.; Kalunian, K.; Petri, M. A.; Strand, V.; Houssiau, F. A.; Pike, M.; Kilgallen, B.; Bongardt, S.; Barry, A.; Kelley, L.; Gordon, C. Efficacy and Safety of Epratuzumab in Patients with Moderate/Severe Active Systemic Lupus Erythematosus: Results from EMBLEM, a Phase IIb, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study. *Ann. Rheum. Dis.* 2014, 73 (1), 183-190. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202760>.

(20) Wallace, D. J.; Strand, V.; Merrill, J. T.; Popa, S.; Spindler, A. J.; Eimon, A.; Petri, M.; Smolen, J. S.; Wajdula, J.; Christensen, J.; Li, C.; Diehl, A.; Vincent, M. S.; Beebe, J.; Healey, P.; Sridharan, S. Efficacy and Safety of an Interleukin 6 Monoclonal Antibody for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Phase II Dose-Ranging Randomised Controlled Trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2017, 76 (3), 534-542. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209668>.

(21) Psarras, A.; Emery, P.; Vital, E. M. Type I Interferon-Mediated Autoimmune Diseases: Pathogenesis, Diagnosis and Targeted Therapy. *Reumatol. Oxf. Engl.* 2017, 56 (10), 1662-1675. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew431>.

(22) Kalunian, K. C.; Merrill, J. T.; Maciucia, R.; McBride, J. M.; Townsend, M. J.; Wei, X.; Davis, J. C.; Kennedy, W. P. A Phase II Study of the Efficacy and Safety of Rontalizumab (RhuMab Interferon- α) in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (ROSE). *Ann. Rheum. Dis.* 2016, 75 (1), 196-202. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206090>.

(23) Furie, R.; Khamashta, M.; Merrill, J. T.; Werth, V. P.; Kalunian, K.; Brohawn, P.; Illei, G. G.; Drappa, J.; Wang, L.; Yoo, S.; Investigadores, del C. S. Anifrolumab, an Anti-Interferon- α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* Hoboken Nj 2017, 69 (2), 376. <https://doi.org/10.1002/art.39962>.

(24) Update on TULIP 1 Phase III trial for anifrolumab in systemic lupus erythematosus <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2018/update-on-tulip-1-phase-iii-trial-for-anifrolumab-in-systemic-lupus-erythematosus-31082018.html> (consultado el 10 de noviembre de 2020).

(25) Felten, R.; Scher, F.; Sagez, F.; Chaset, F.; Arnaud, L. Spotlight on Anifrolumab and Its Potential for the Treatment of Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus: Evidence to Date. *Drug Des. Devel. Ther.* 2019, 13, 1535-1543. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S170969>.

(26) Isenberg, D. A.; Merrill, J. T. Why, Why, Why de-Lupus (Does so Badly in Clinical Trials). *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2016, 12 (2), 95-98. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1112270>.

(27) Wallace, D. J. The Evolution of Drug Discovery in Systemic Lupus Erythematosus. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015, 11 (10), 616-620. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.86>.

(28) Felten, R.; Sagez, F.; Gavand, P.-E.; Martin, T.; Korganow, A.-S.; Sordet, C.; Javier, R.-M.; Soulas-Sprauel, P.; Rivière, M.; Scher, F.; Poindron, V.; Guffroy, A.; Arnaud, L. 10 Most Important Contemporary Challenges in the Management of SLE. *Lupus Sci. Med.* 2019, 6 (1), e000303. <https://doi.org/10.1136/lupus-2018-000303>.

(29) Hui-Yuen, J.S.; Reddy, A.; Taylor, J.; Li, X.; Eichenfield, A.H.; Bermudez, L.M.; Starr, A. J.; Imundo, L.F.; Buyon, J.; Furie, R. A.; Kamen, D. L.; Manzi, S.; Petri, M.; Ramsey-Goldman, R.; van Vollenhoven, R. F. Ace, D. J.; Askanase, A. Safety and Efficacy of Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus Academic Clinical Practices. *J. Rheumatol.* 2015, 42 (12), 2288-2295. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150470>.

(30) Furie, R. A.; Petri, M. A.; Wallace, D. J.; Ginzler, E. M.; Merrill, J. T.; Stohl, W.; Chatham, W. W.; Strand, V.; Weinstein, A.; Chevrier, M. R.; Zhong, Z. J.; Freimuth, W. W. Novel Evidence-Based Systemic Lupus Erythematosus Responder Index. *Arthritis Rheum.* 2009, 61 (9), 1143-1151. <https://doi.org/10.1002/art.24698>.

(31) Albrecht, J.; Taylor, L.; Berlin, J. A.; Dulay, S.; Ang, G.; Fakharzadeh, S.; Kantor, J.; Kim, E.; Militello, G.; McGinnis, K.; Richardson, S.; Treat, J.; Vittorio, C.; Van Voorhees, A.; Werth, V. P. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): An Outcome Instrument for Cutaneous Lupus Erythematosus. *J. Invest. Dermatol.* 2005, 125 (5), 889-894. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23889.x>.

(32) Gordon, C.; Sutcliffe, N.; Skan, J.; Stoll, T.; Isenberg, D. A. Definition and Treatment of Lupus Flares Measured by the BILAG Index. *Reumatol. Oxf. Engl.* 2003, 42 (11), 1372-1379. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg382>.

(33) Thanou, A.; Chakravarty, E.; James, J. A.; Merrill, J. T. Which Outcome Measures in SLE Clinical Trials Best Reflect Medical Judgment? *Lupus Sci. Med.* 2014, 1 (1), e000005. <https://doi.org/10.1136/lupus-2013-000005>.

(34) Mikdashi, J.; Nived, O. Measuring Disease Activity in Adults with Systemic Lupus Erythematosus: The Challenges of Administrative Burden and Responsiveness to Patient Concerns in Clinical Research. *Arthritis Res. Ther.* 2015, 17 (1), 183. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0702-6>.

(35) Rice, J. B.; White, A. G.; Scarpatti, L. M.; Wan, G.; Nelson, W. W. Long-Term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. *Clin. Ther.* 2017, 39 (11), 2216-2229. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.09.011>.

(36) Hochberg, M. C. Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997, 40 (9), 1725. <https://doi.org/10.1002/art.1780400928>.

(37) Gladman, D. D.; Ibañez, D.; Urowitz, M. B. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. *J. Rheumatol.* 2002, 29 (2), 288-291.

(38) Isenberg, D. A.; Rahman, A.; Allen, E.; Farewell, V.; Akil, M.; Bruce, I. N.; D'Cruz, D.; Griffiths, B.; Khamashta, M.; Maddison, P.; McHugh, N.; Snaith, M.; Teh, L. S.; Yee, C. S.; Zoma, A.; Gordon, C. BILAG 2004. Development and Initial Validation of an Updated Version of the British Isles Lupus Assessment Group's Disease Activity Index for Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Reumatol. Oxf. Engl.* 2005, 44 (7), 902-906. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh624>.

(39) Yee, C.-S.; Cresswell, L.; Farewell, V.; Rahman, A.; Teh, L.-S.; Griffiths, B.; Bruce, I. N.; Ahmad, Y.; Prabu, A.; Akil, M.; McHugh, N.; D'Cruz, D.; Khamashta, M. A.; Isenberg, D. A.; Gordon, C. Numerical Scoring for the BILAG-2004 Index. *Reumatol. Oxf. Engl.* 2010, 49 (9), 1665-1669. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq026>.

(40) Yao, Y.; Higgs, B. W.; Richman, L.; White, B.; Jallal, B. Use of Type I Interferon-Inducible MRNAs as Pharmacodynamic Markers and Potential Diagnostic Markers in Trials with Sifalimumab, an Anti-IFN α Antibody, in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Res. Ther.* 2010, 12 (Suplemento 1), S6. <https://doi.org/10.1186/ar2887>.

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor del receptor de IFN de tipo I (IFNR) para utilizar en un método de tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES) en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor del receptor de interferón (IFN) de tipo I (IFNR), en donde, a partir del valor de referencia, el sujeto tiene un distintivo génico de IFN (IFNGS) de tipo I bajo, en donde el inhibidor del IFNR reduce la actividad patológica del LES en el sujeto, en donde el inhibidor del IFNR es anifrolumab, y en donde el IFNGS del sujeto a partir del valor de referencia se puede medir mediante una prueba basada en la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa de 4 genes, en donde la prueba mide la expresión de IFI27, IFI44, IFI44 I y RSAD2 en la sangre total del sujeto.
2. El inhibidor del IFNR para utilizar en cualquier reivindicación anterior, en donde la reducción de la actividad de la enfermedad del LES en el sujeto comprende una respuesta a la Evaluación compuesta del lupus basada en BILAG en el sujeto.
3. El IFNR para utilizar en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el sujeto padece de LES de moderado a grave.
4. El inhibidor del IFNR para utilizar en la reivindicación 5, en donde el método comprende administrar una dosis de 300 mg del inhibidor del IFNR al sujeto.
5. El inhibidor del IFNR para utilizar en la reivindicación 5 o 6, que comprende administrar una dosis del inhibidor del IFNR al sujeto cada 4 semanas.
6. El inhibidor del IFNR para utilizar en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el inhibidor del IFNR se administra al sujeto por vía intravenosa.
7. El inhibidor del IFNR para utilizar en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el inhibidor del IFNR se administra al sujeto por vía subcutánea.
8. El inhibidor del IFNR para utilizar en cualquier reivindicación anterior, en donde el sujeto da positivo para los anticuerpos anti-dsDNA, antinucleares o anti-Smith a partir del valor de referencia.

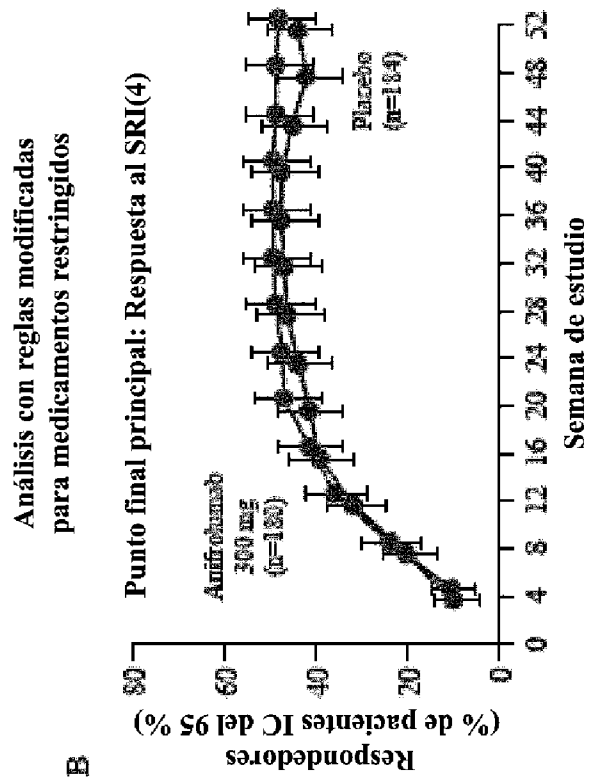


Figura 1A

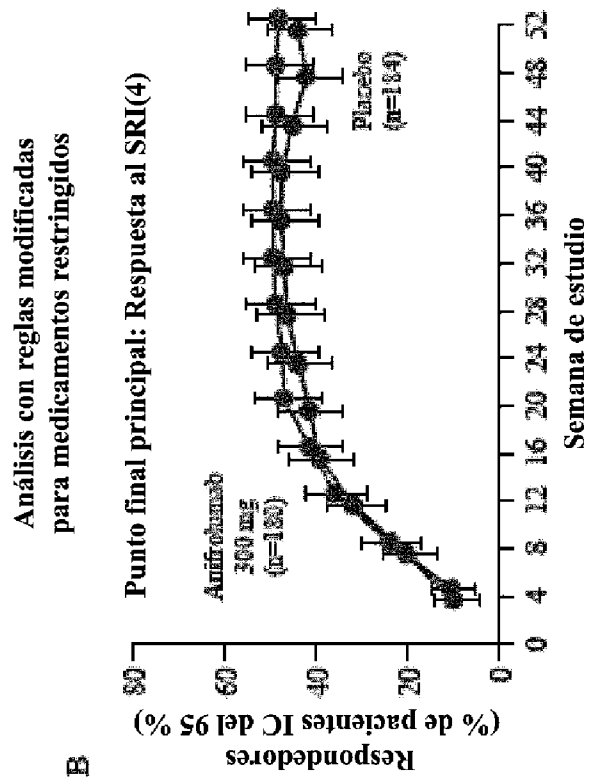


Figura 1B

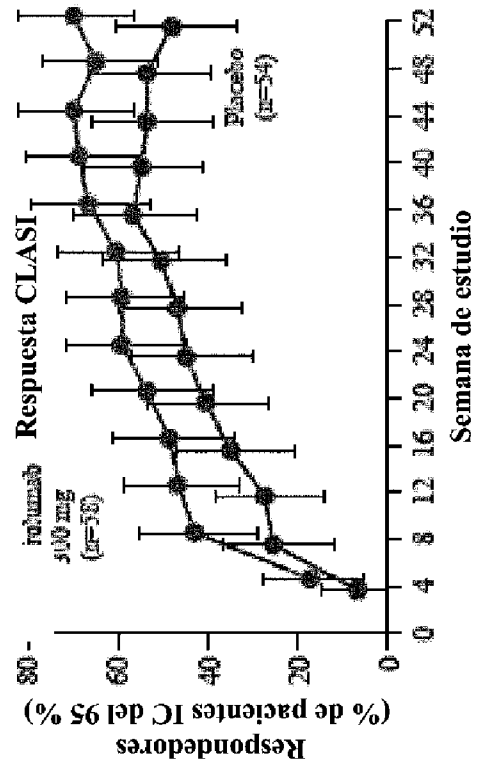


Figura 1D

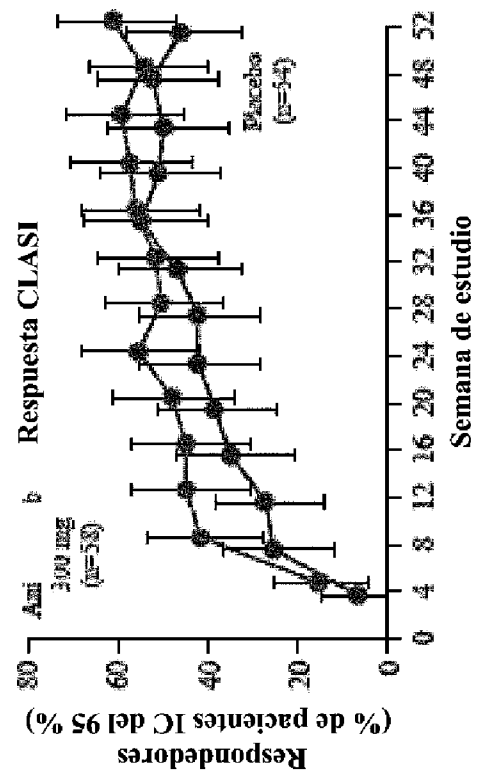


Figura 1C

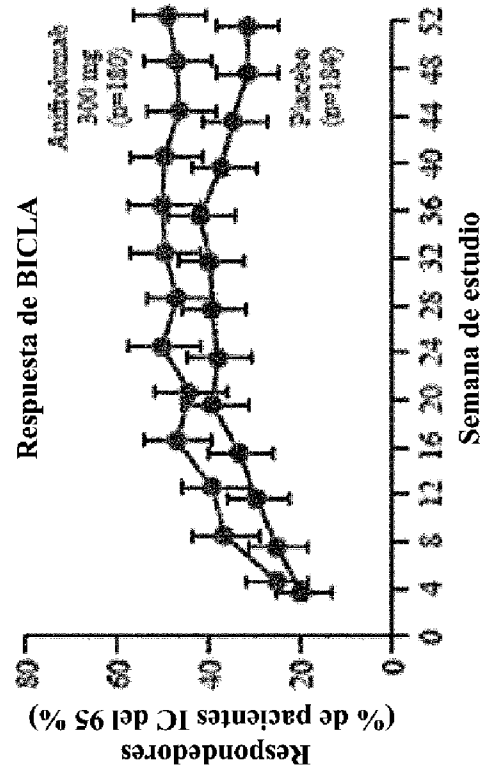


Figura 1F

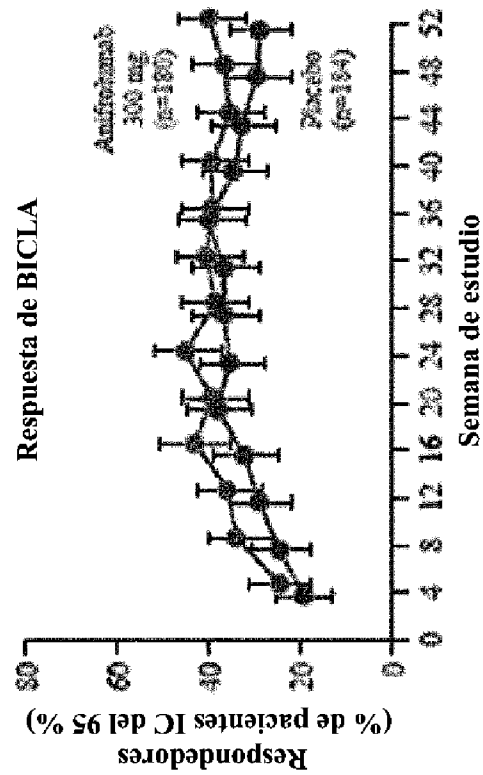


Figura 1E

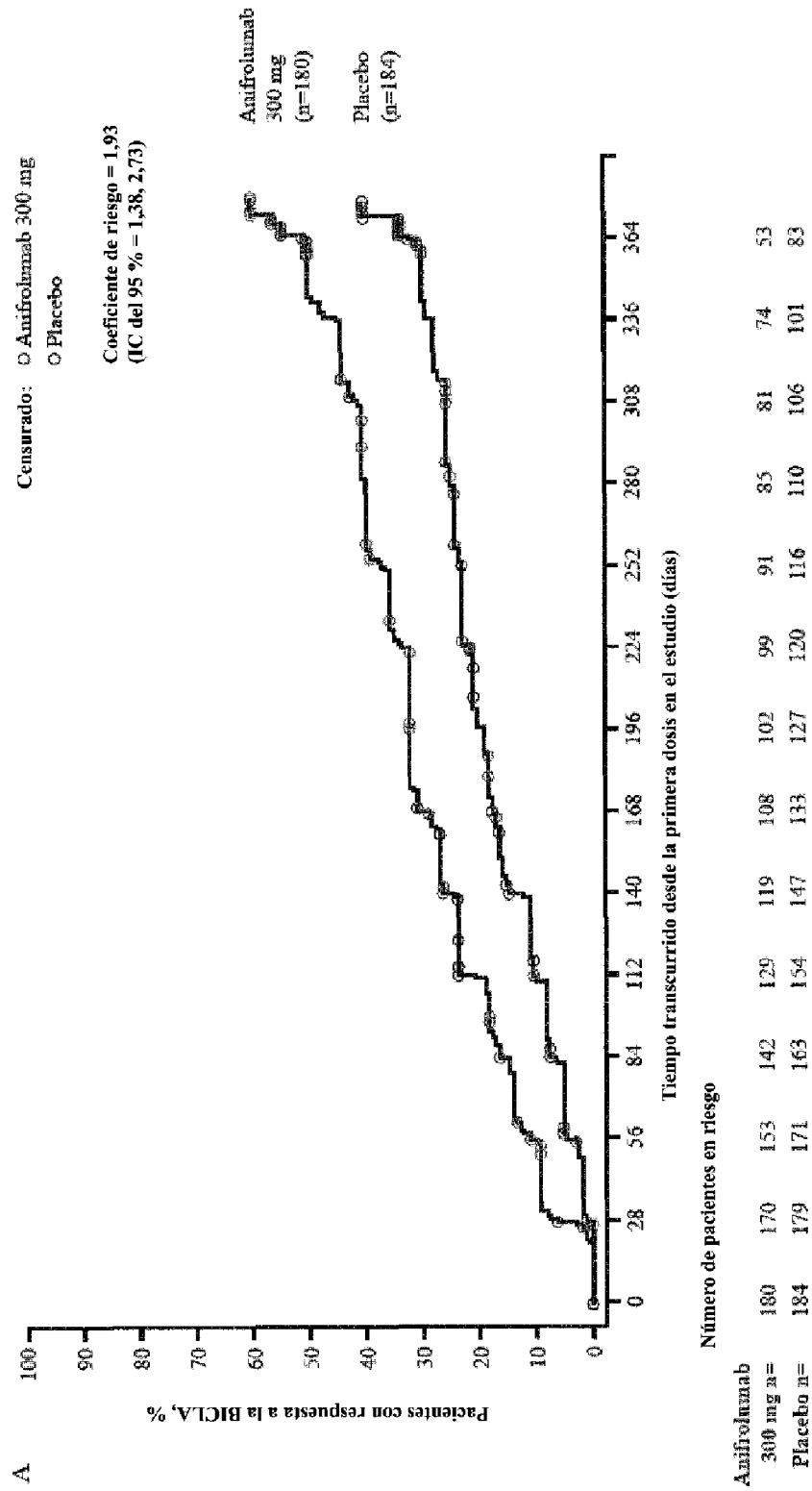


Figura 2A

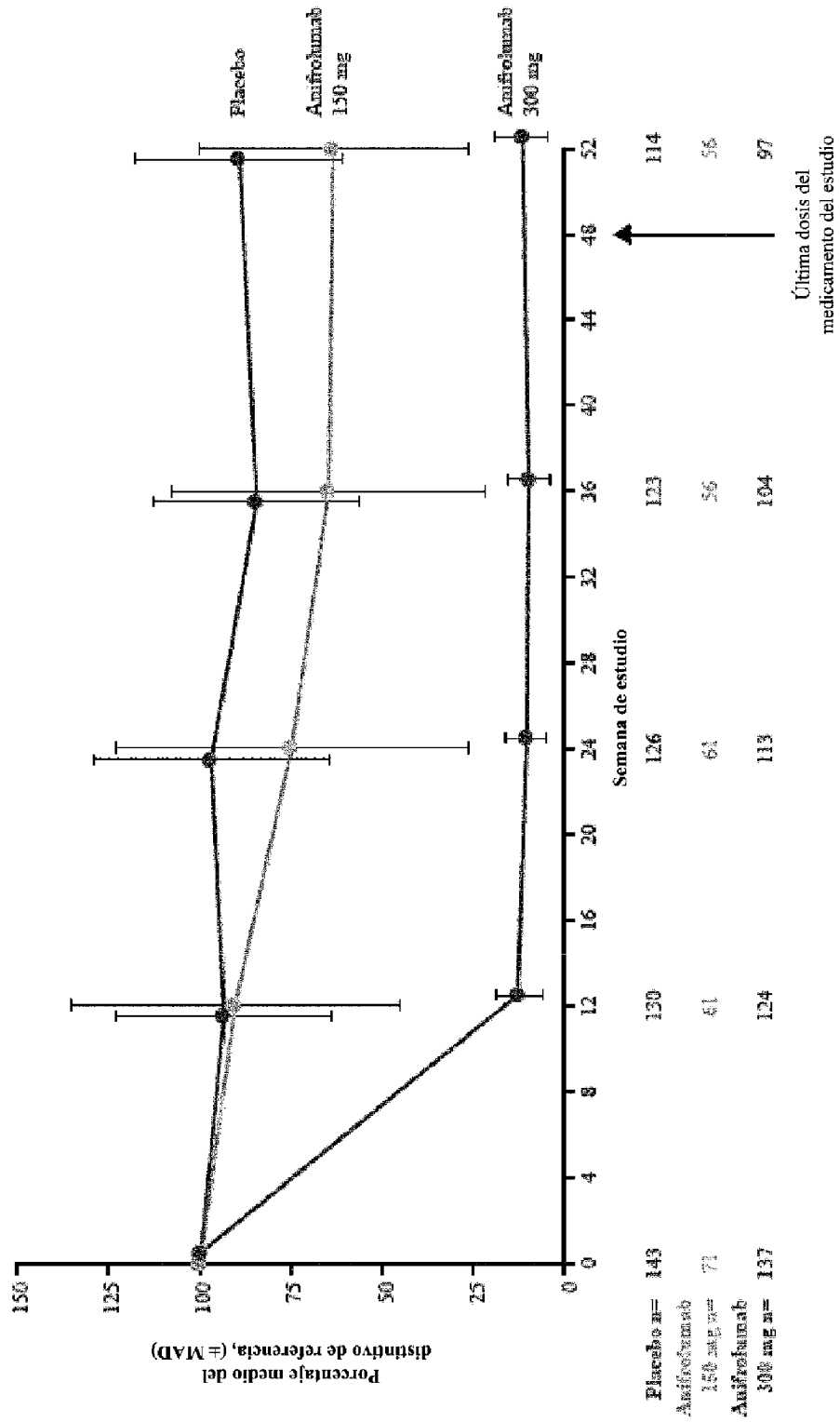


Figura 2B

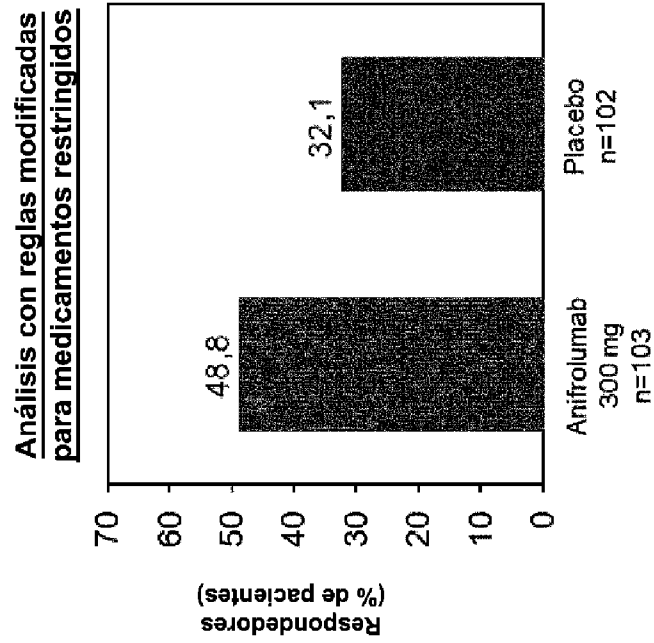


Figura 3B

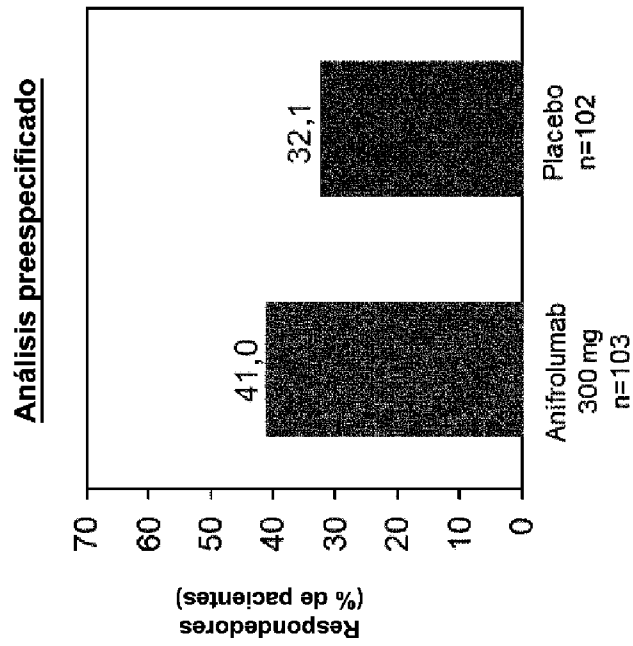


Figura 3A

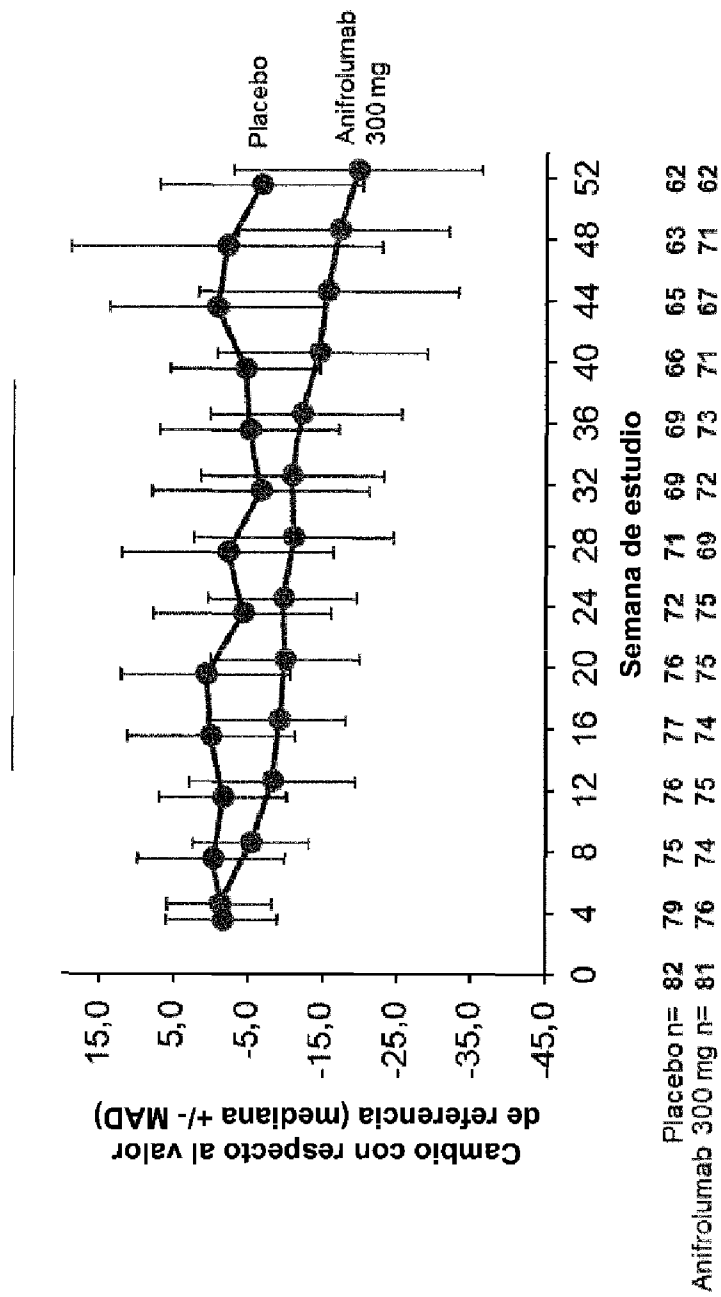


Figura 4A

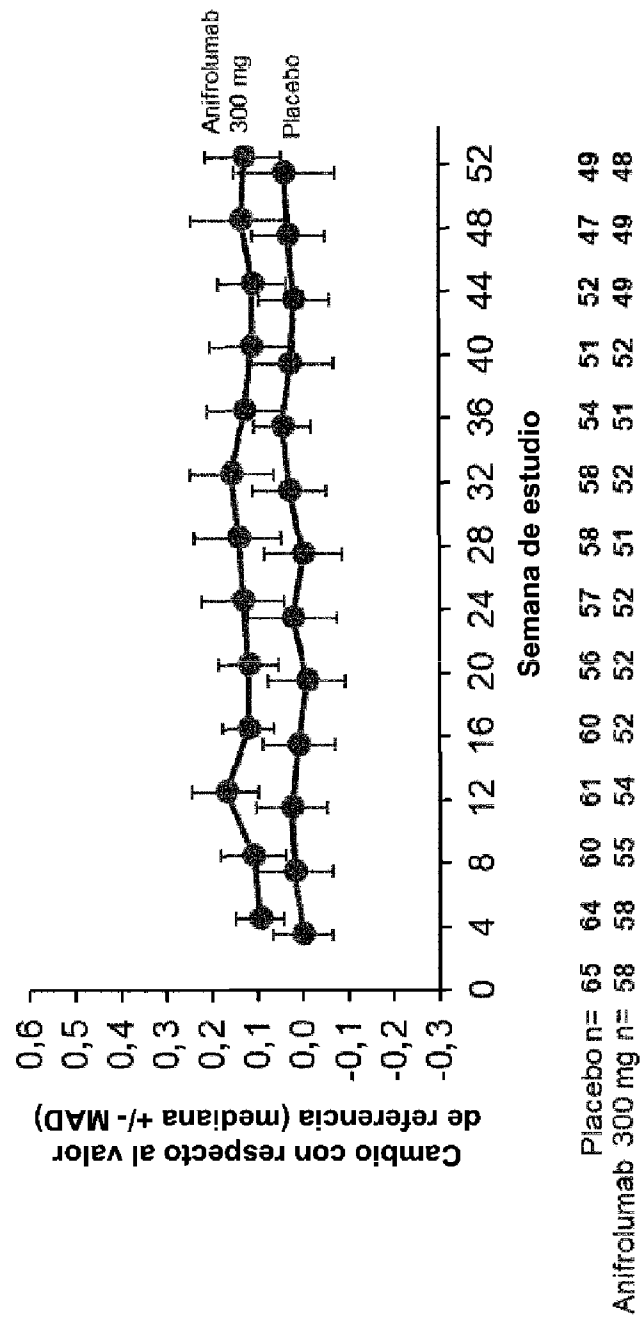


Figura 4B

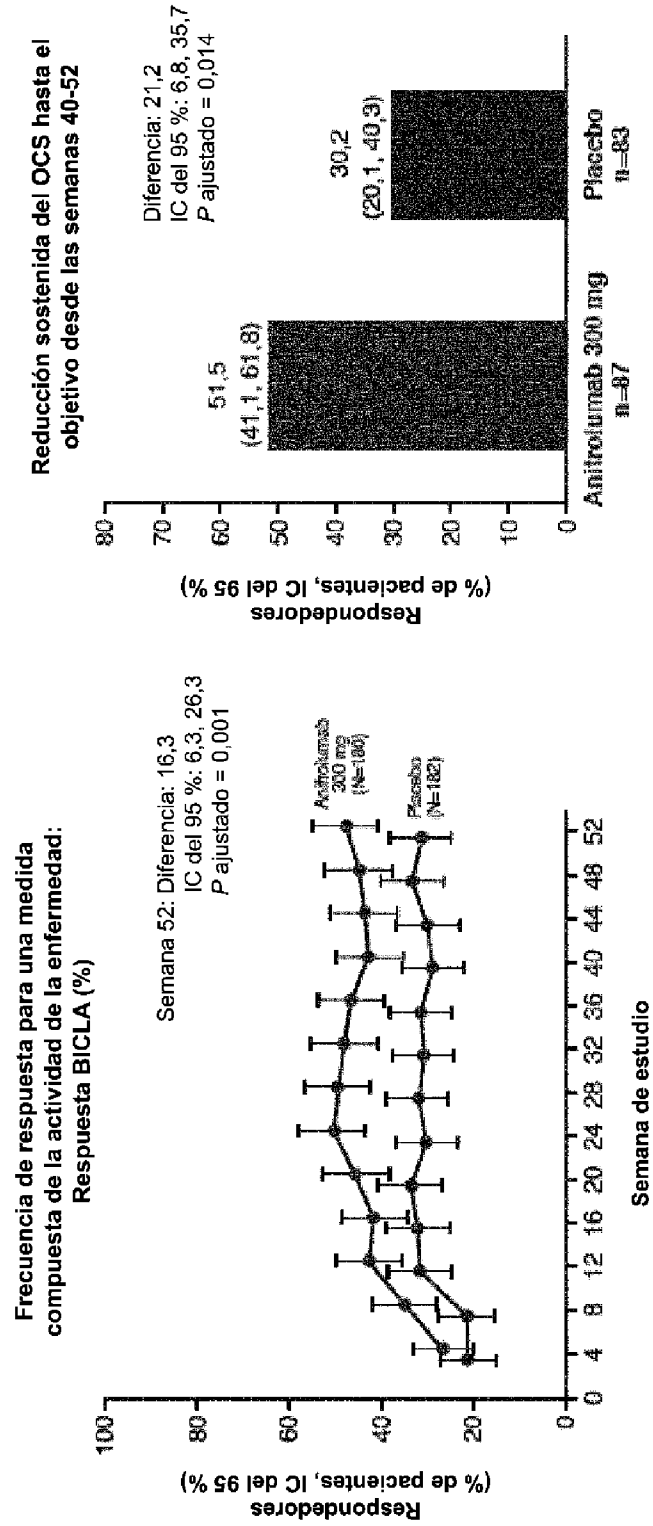


Figura 5A

Figura 5B

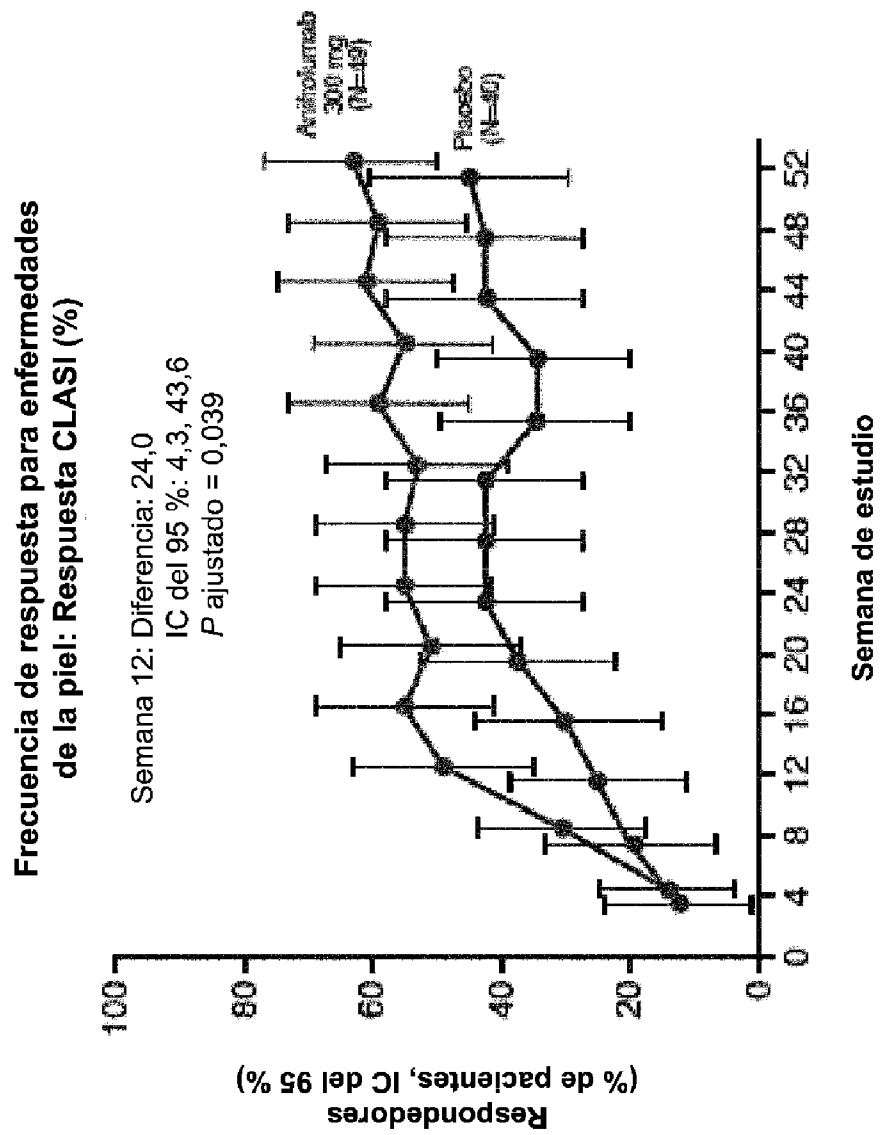


Figura 5C

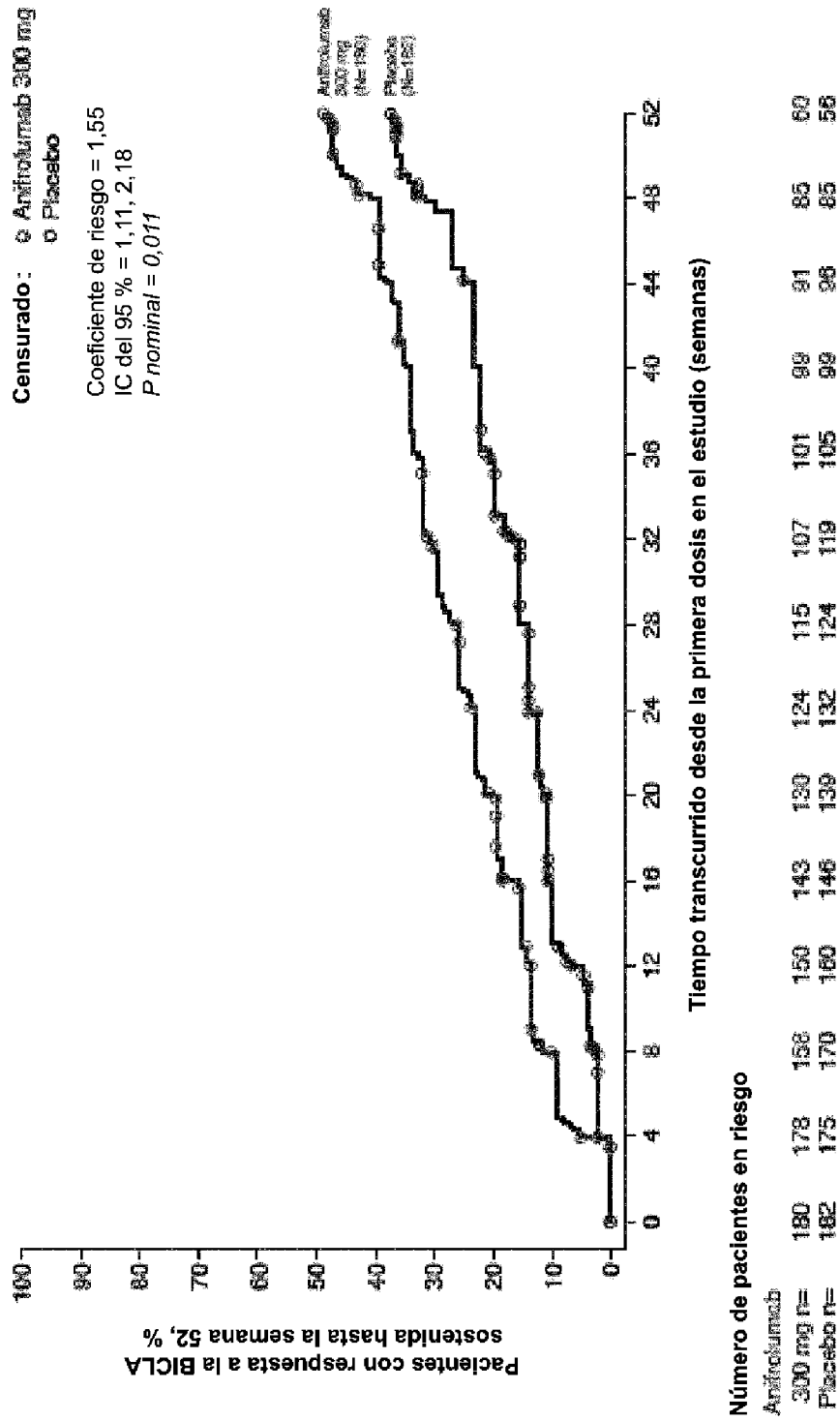


Figura 6A

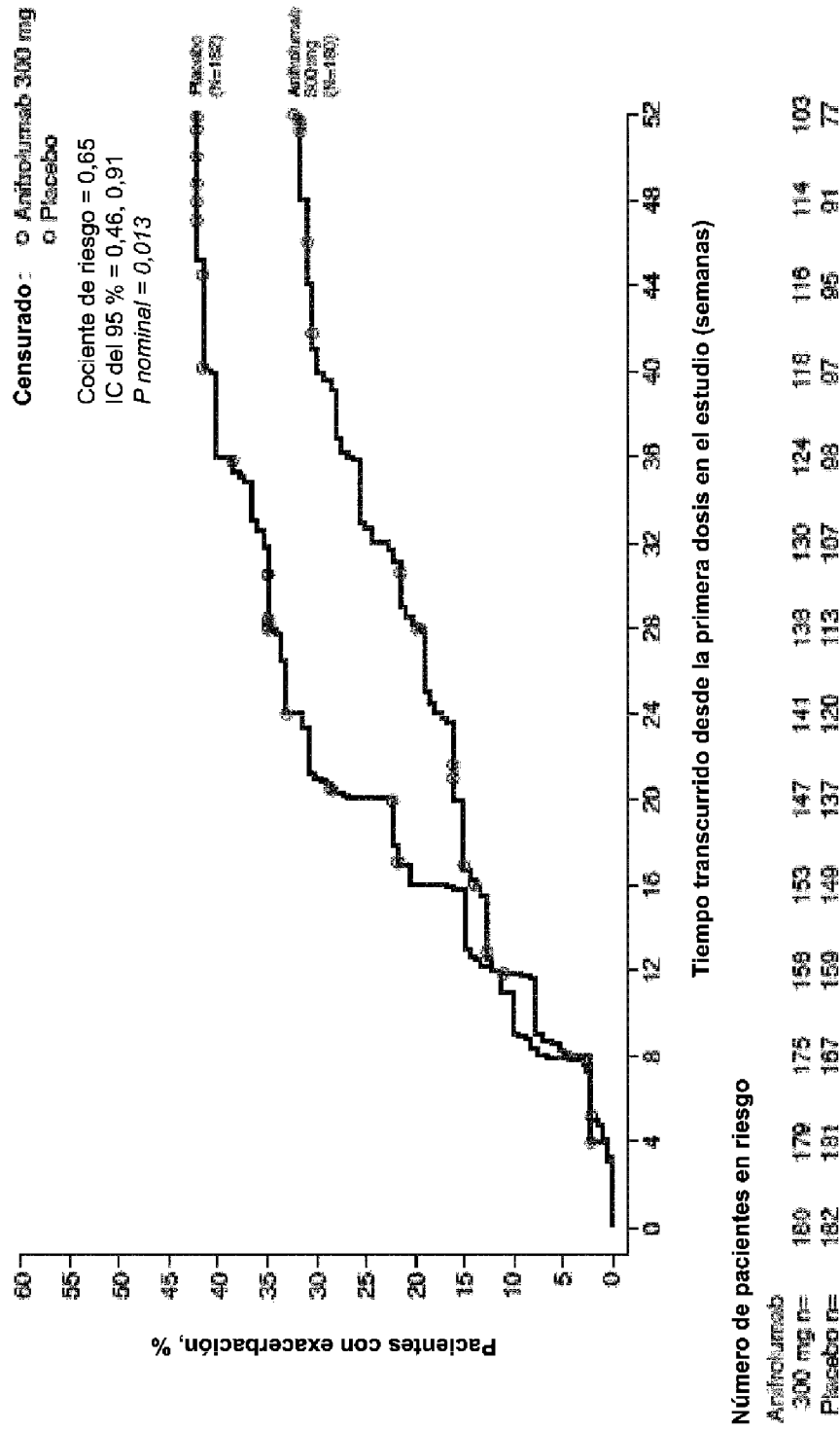


Figura 6B

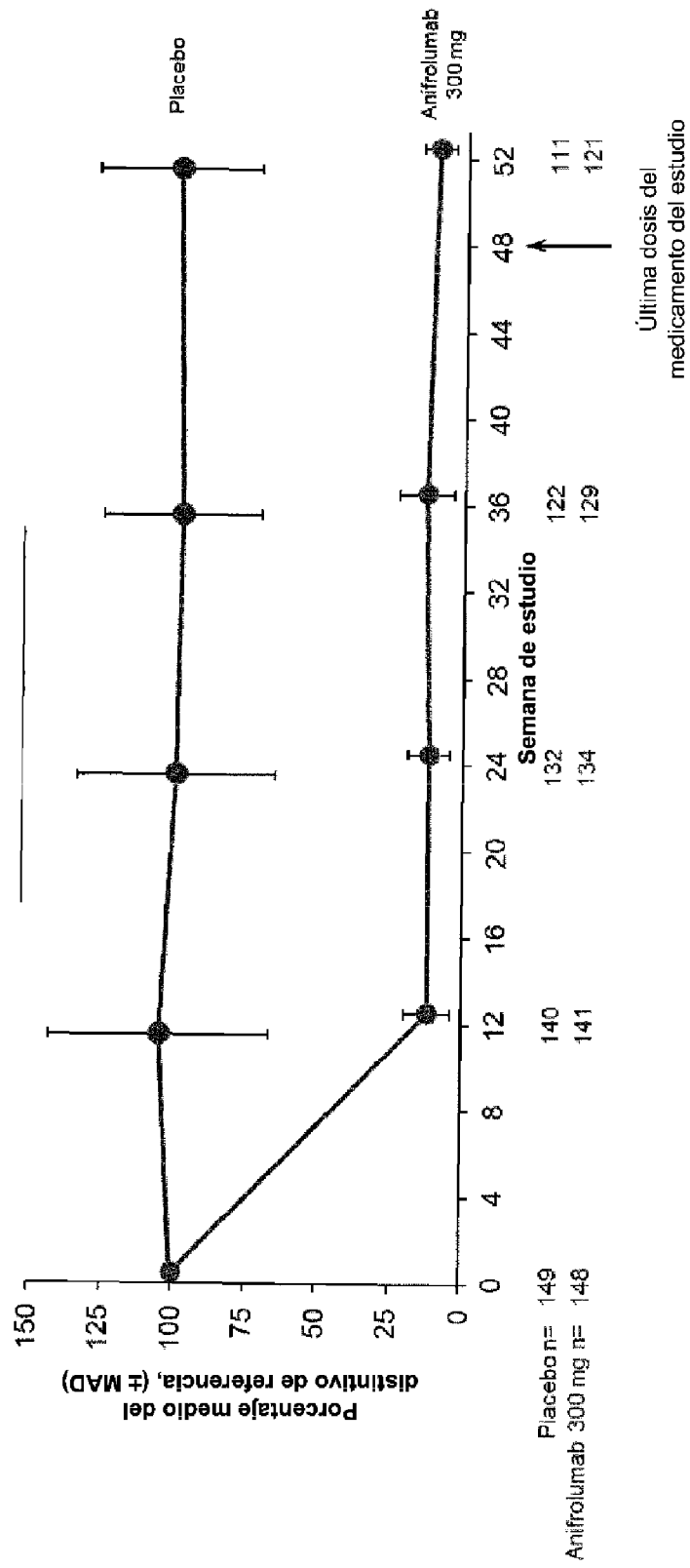


Figura 7A

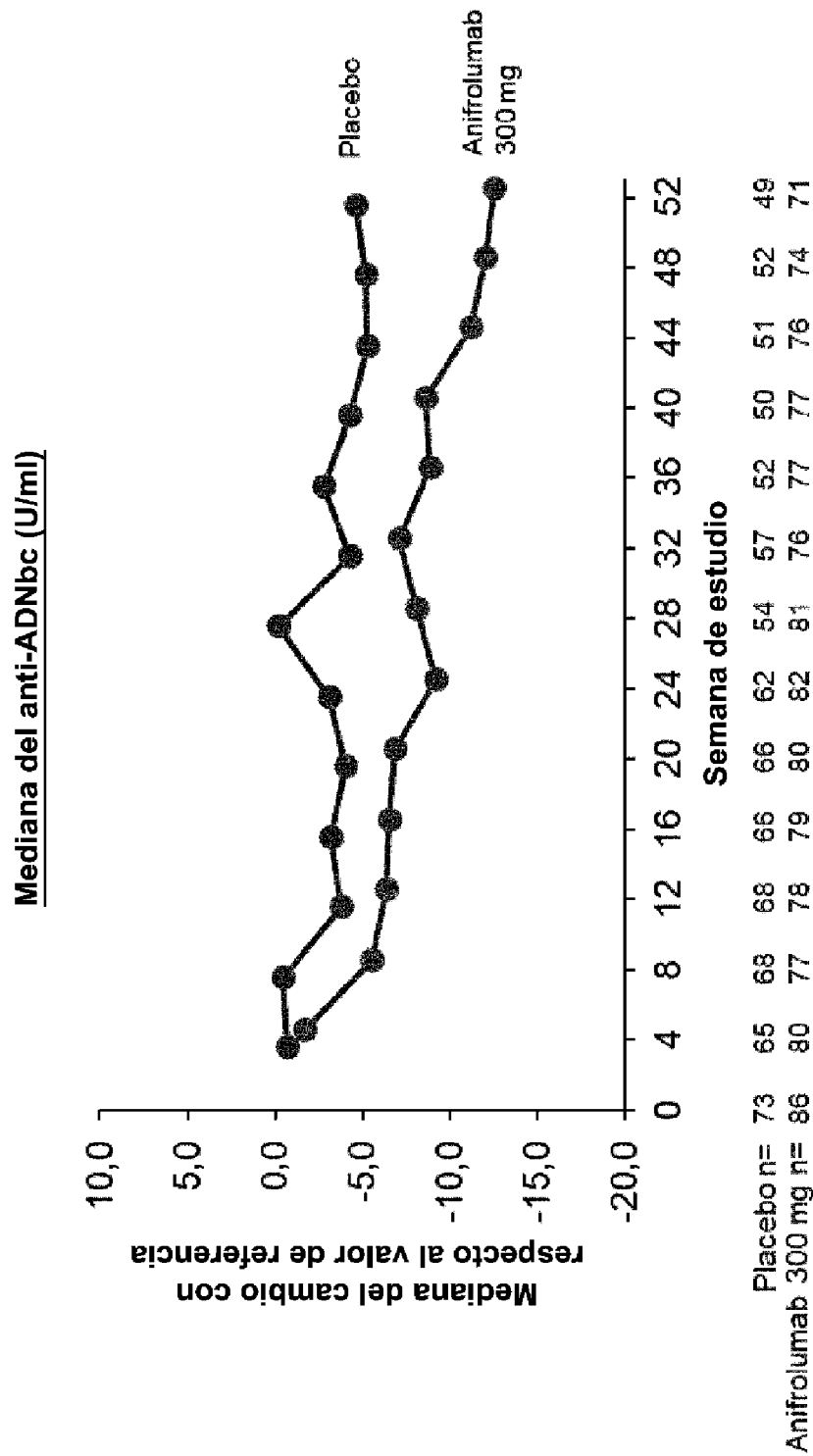


Figura 7B

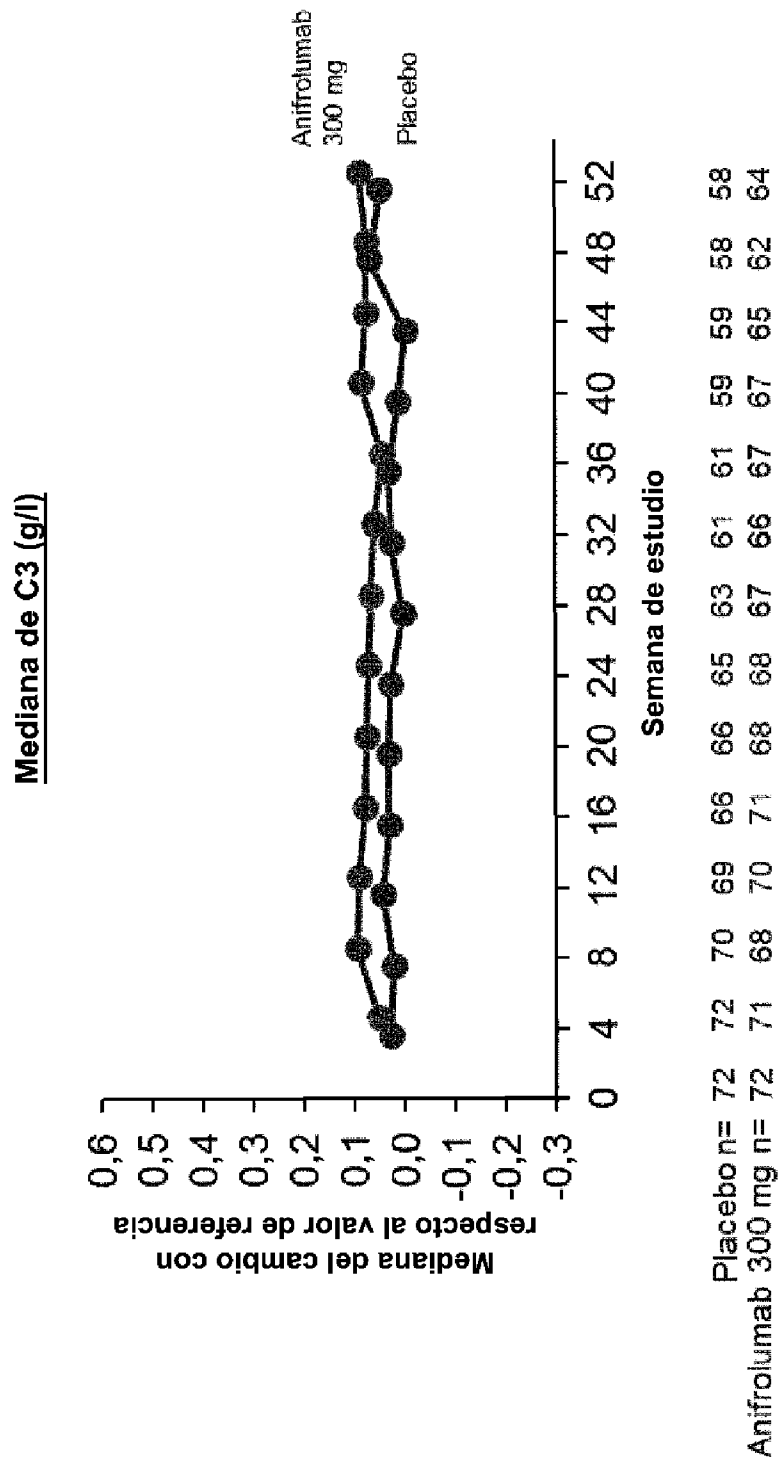


Figura 7C

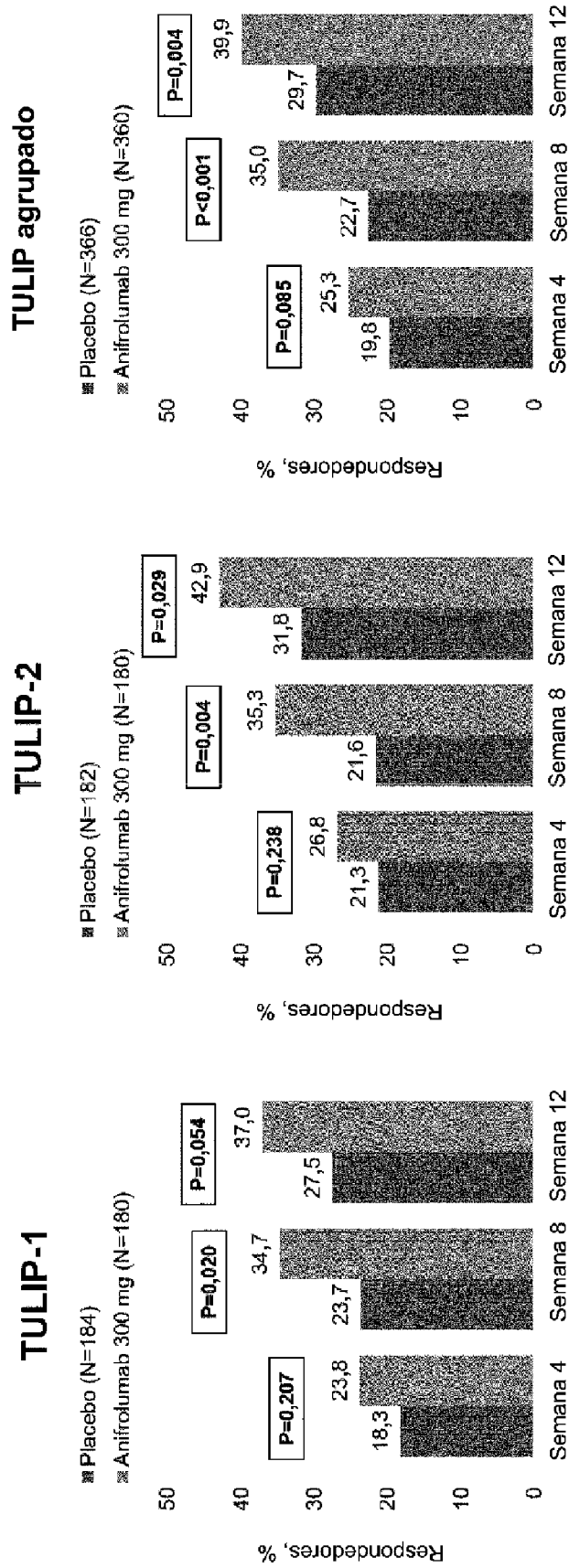


Figura 8A

Figura 8B

Figura 8C

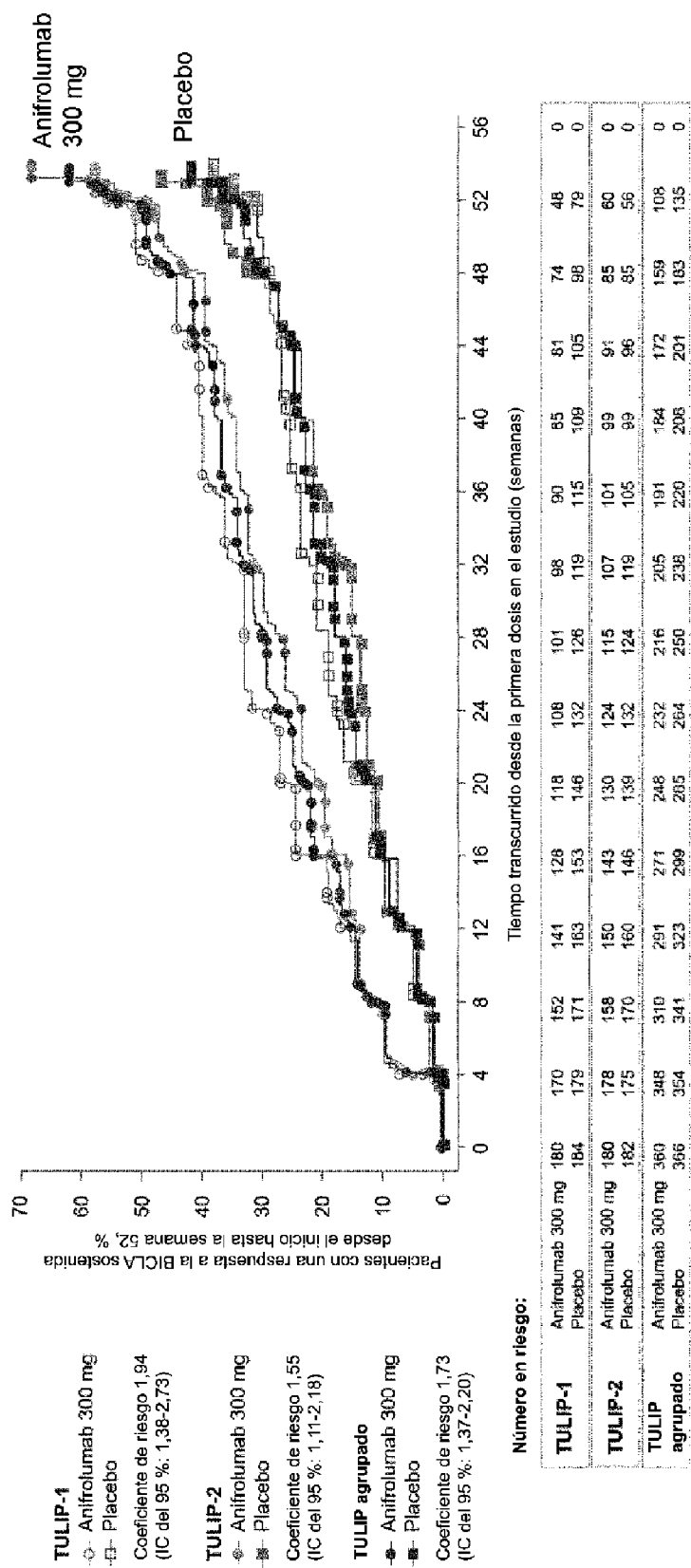


Figura 9

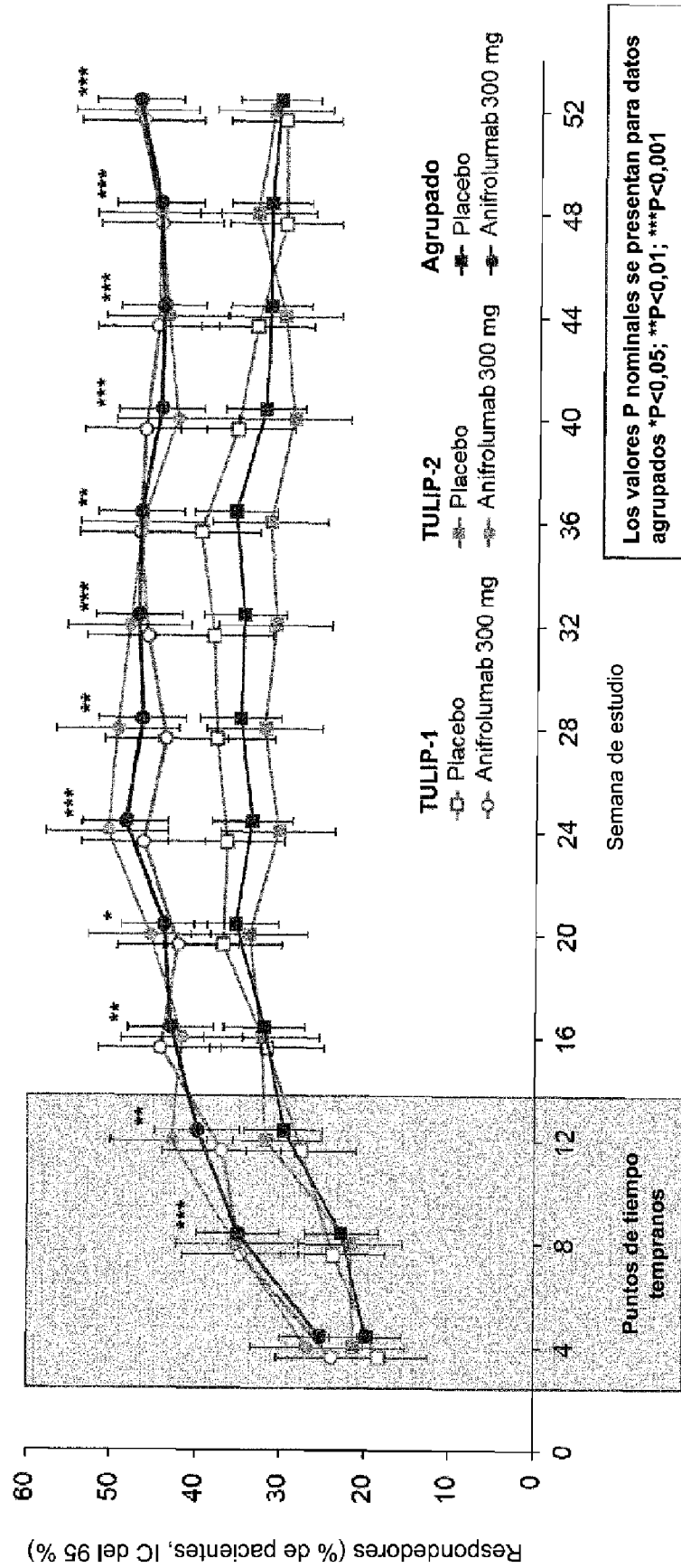


Figura 10

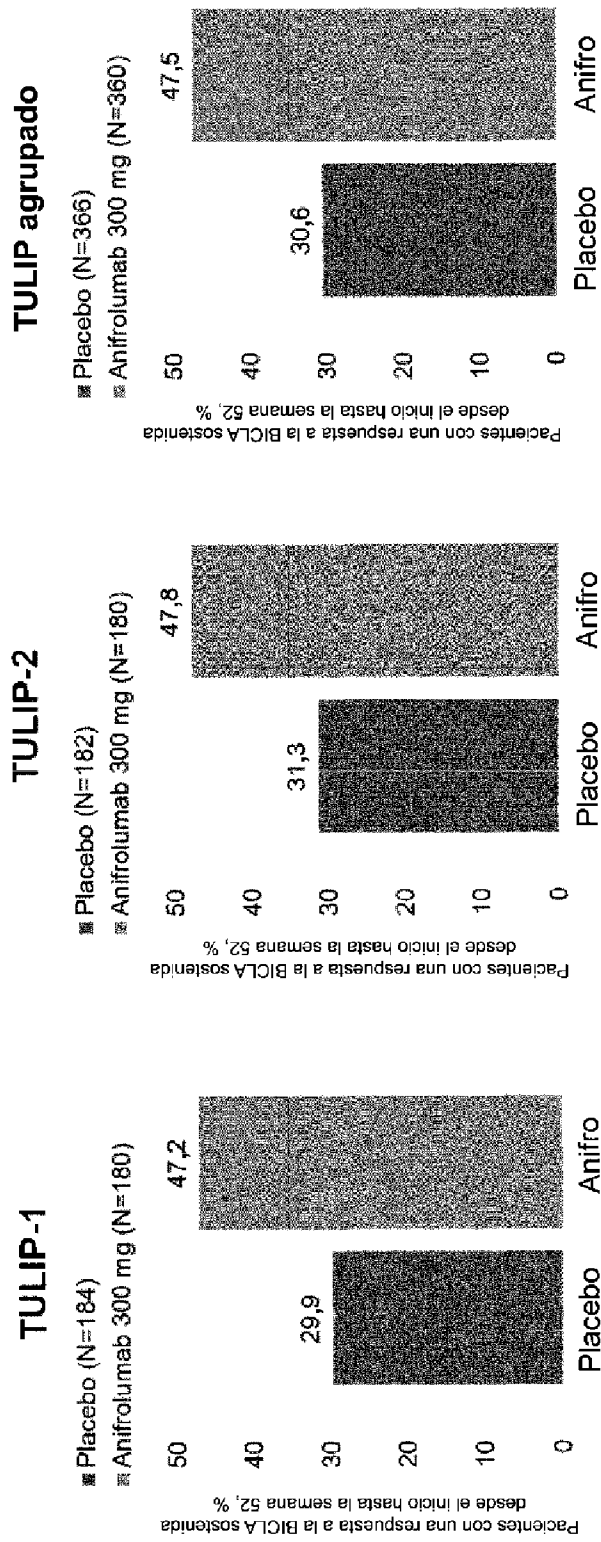


Figura 11A

Figura 11B

Figura 11C

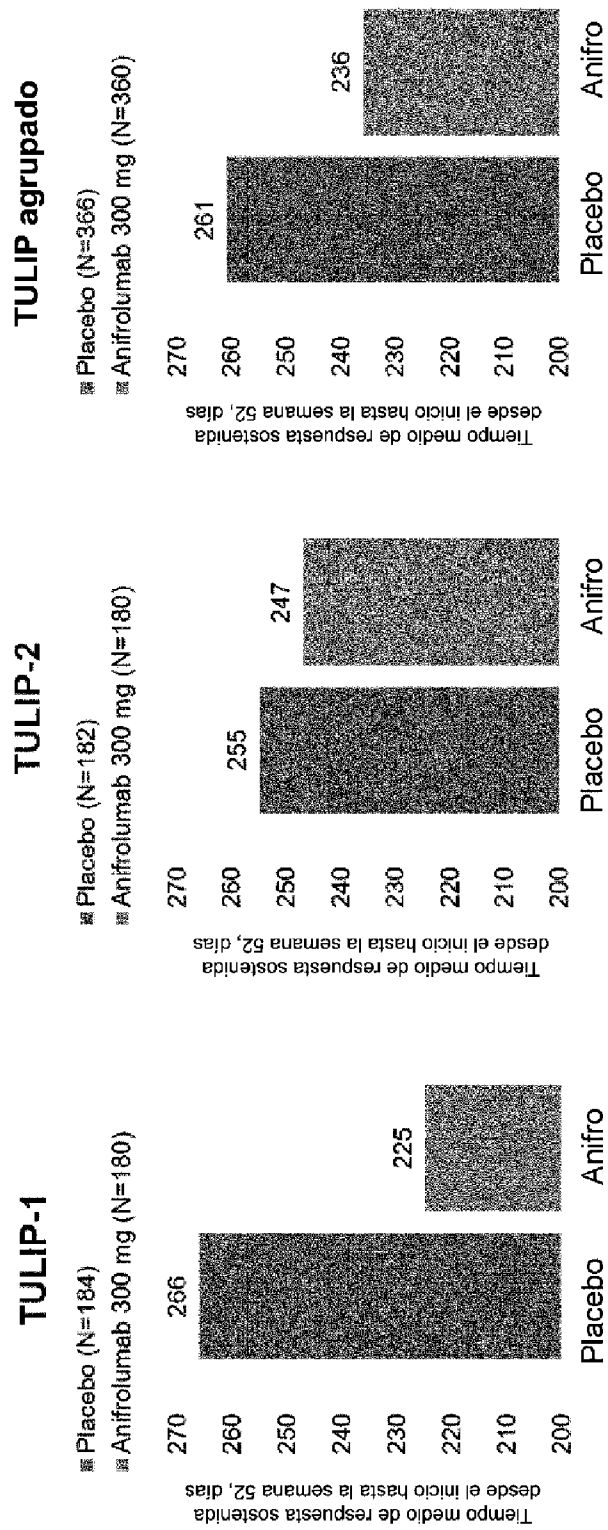


Figura 12A

Figura 12B

Figura 12C

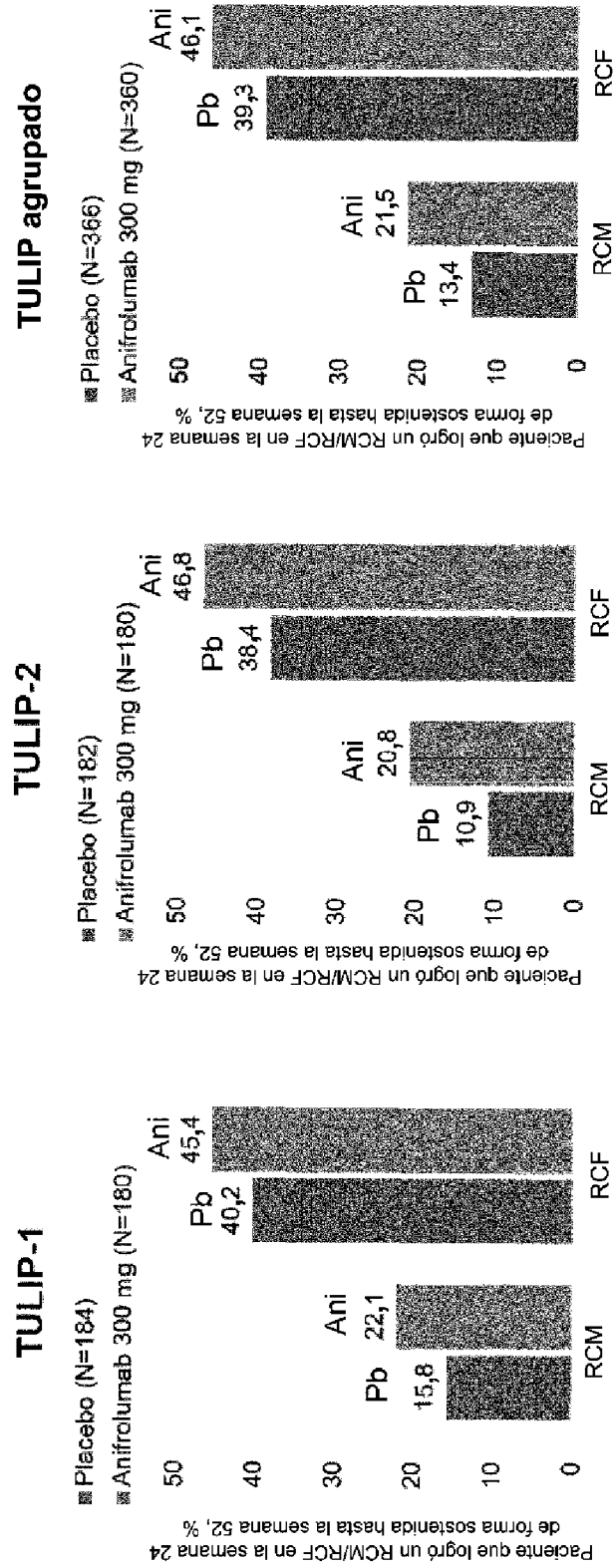


Figura 13A

Figura 13B

Figura 13C

Figura 14

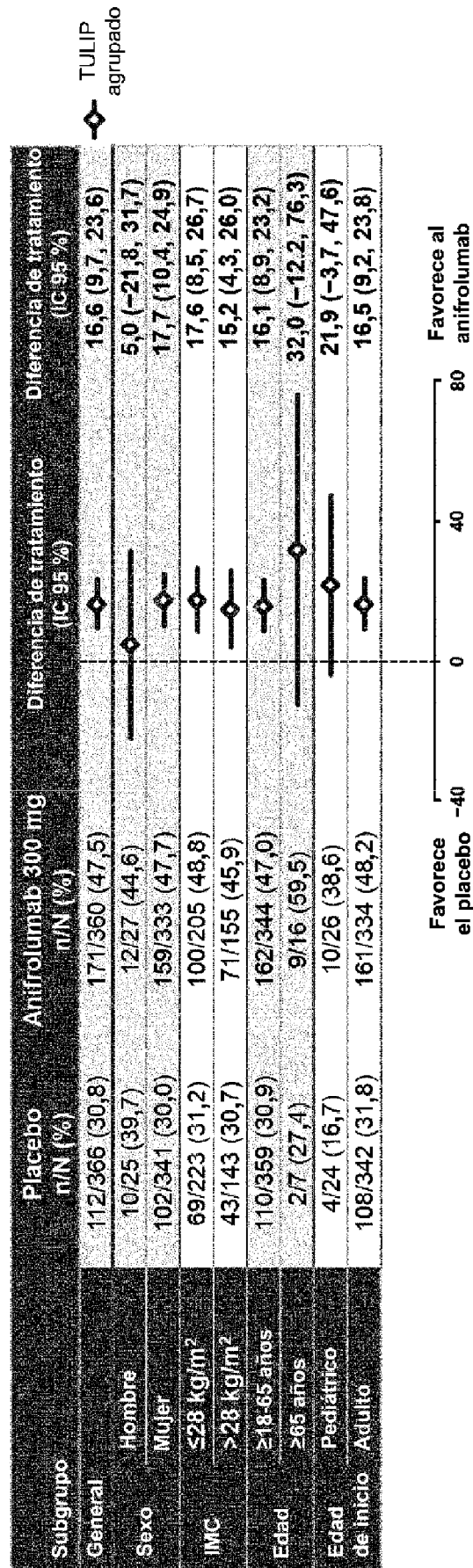


Figura 15

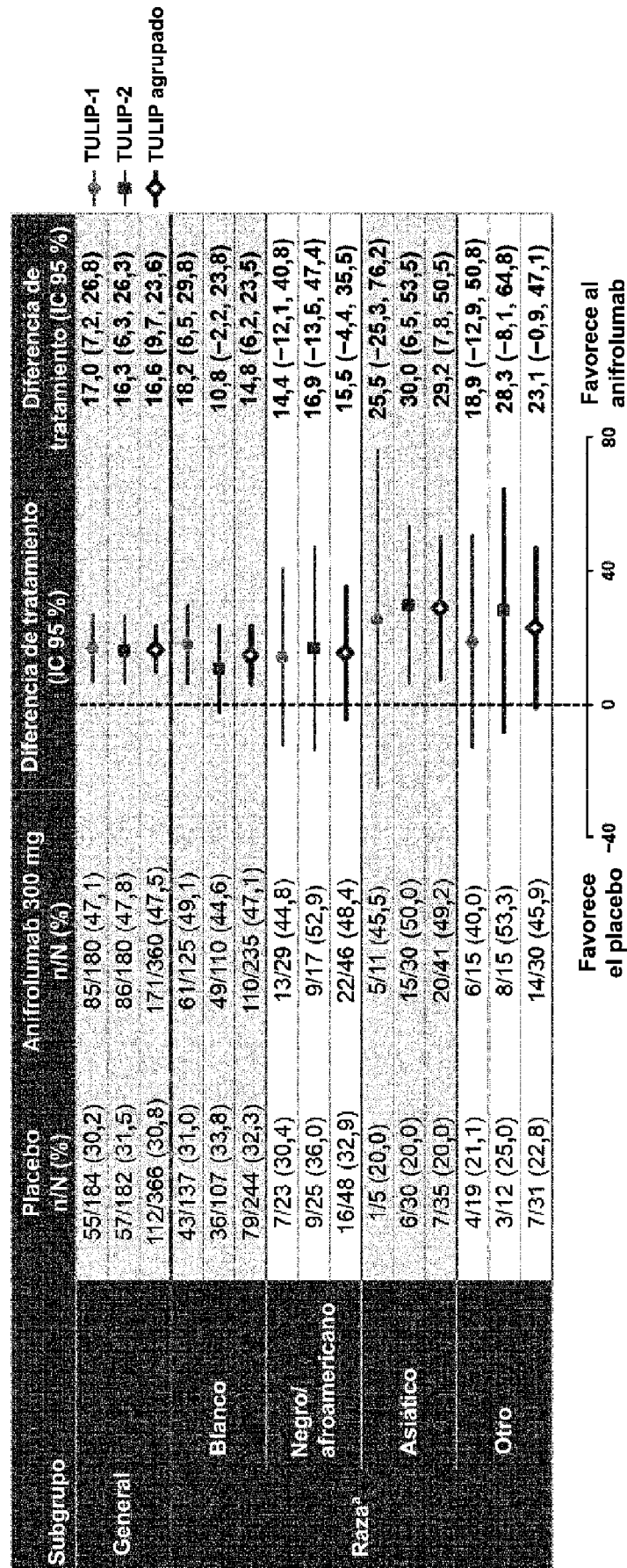


Figura 16

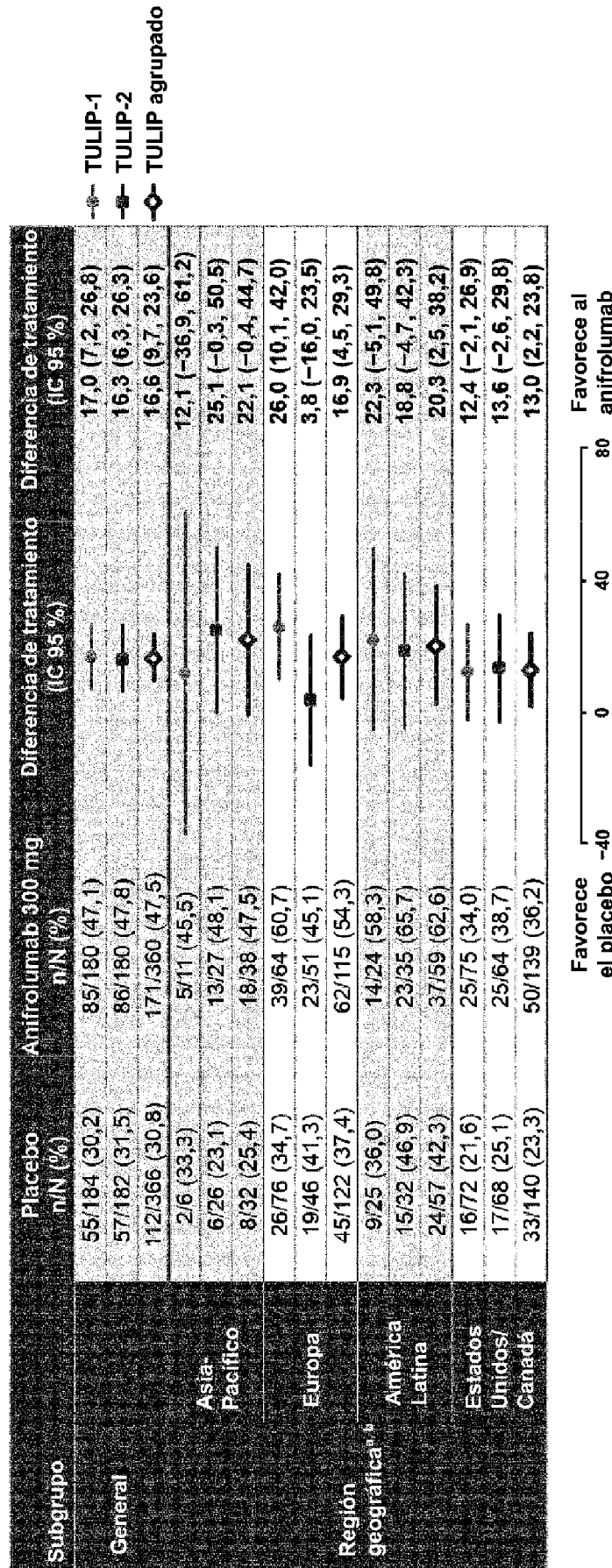


Figura 17

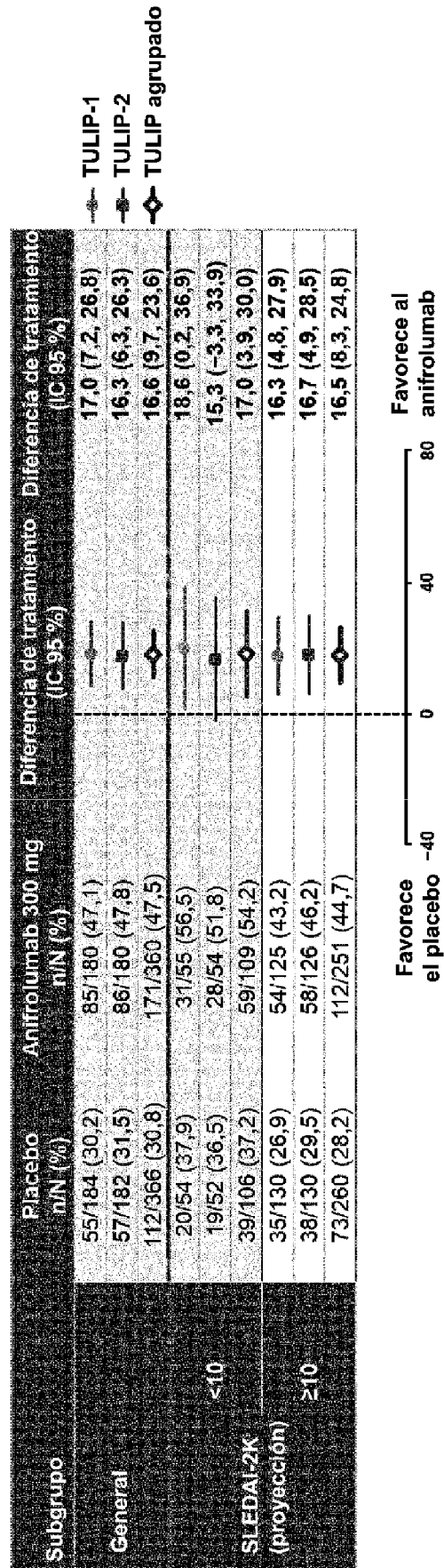


Figura 18

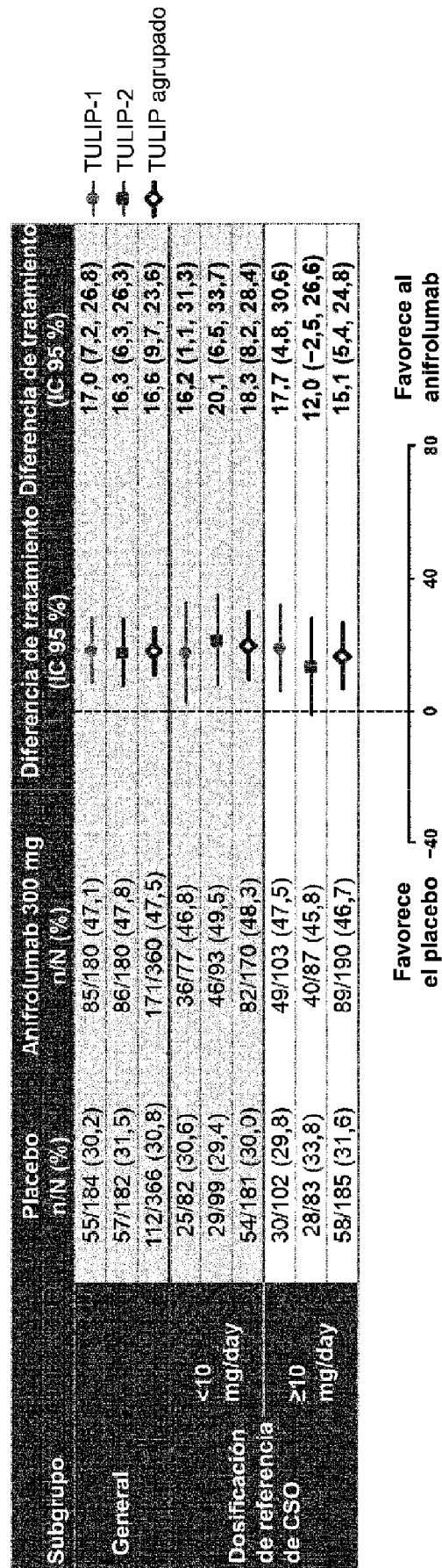


Figura 19

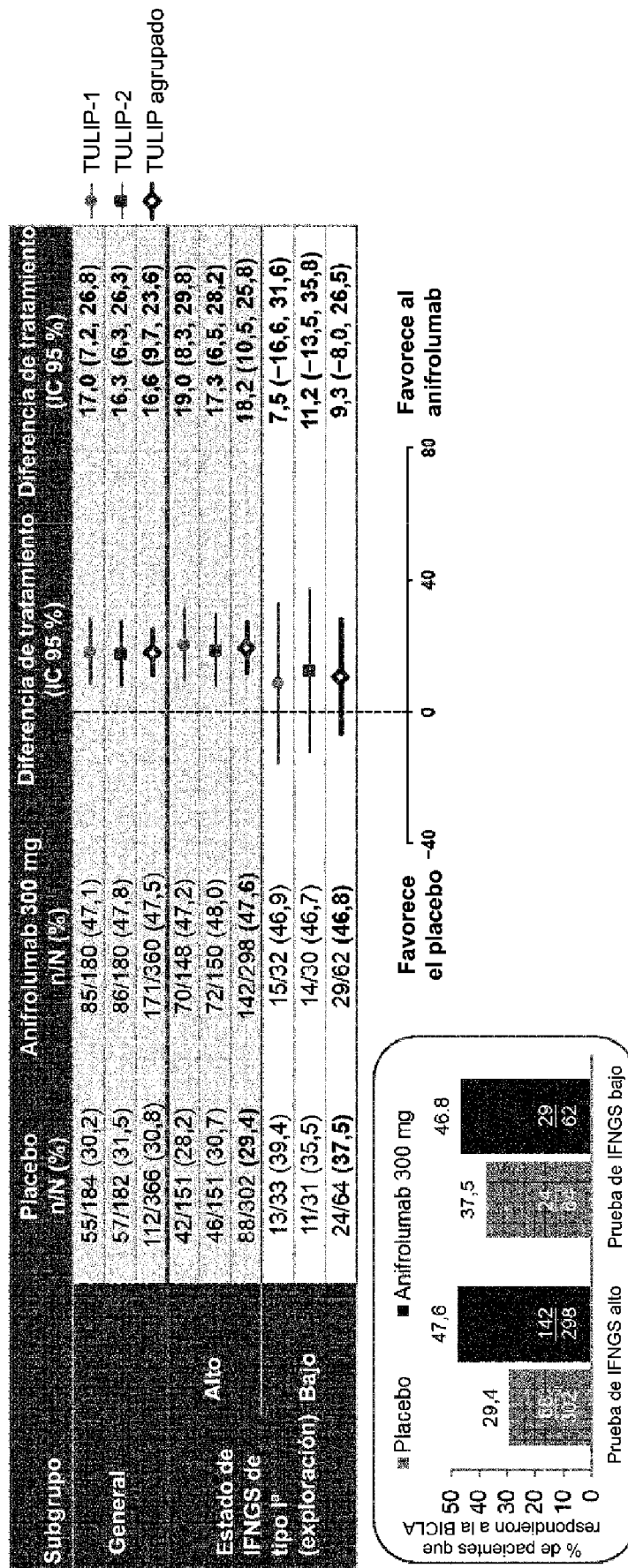


Figura 20

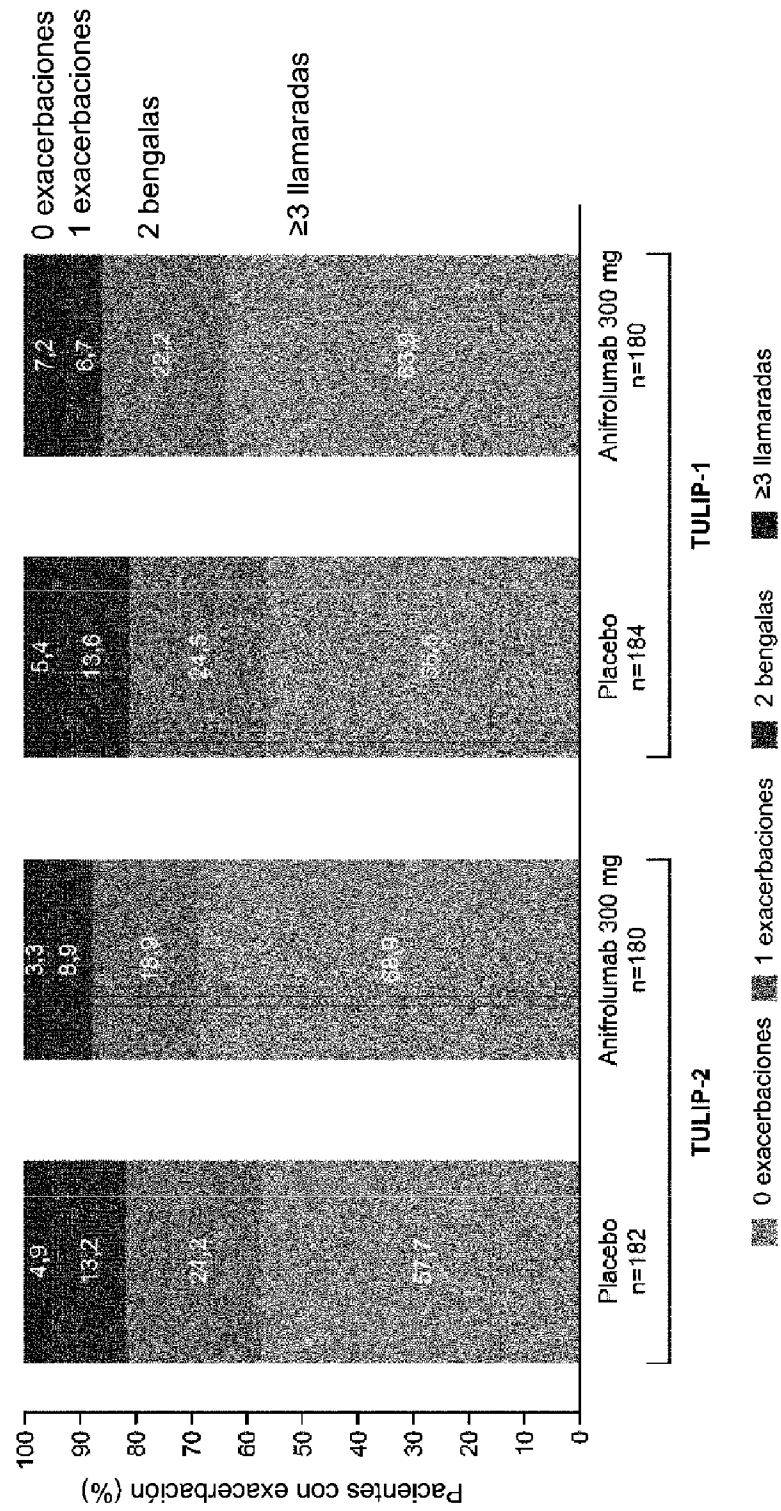


Figura 21

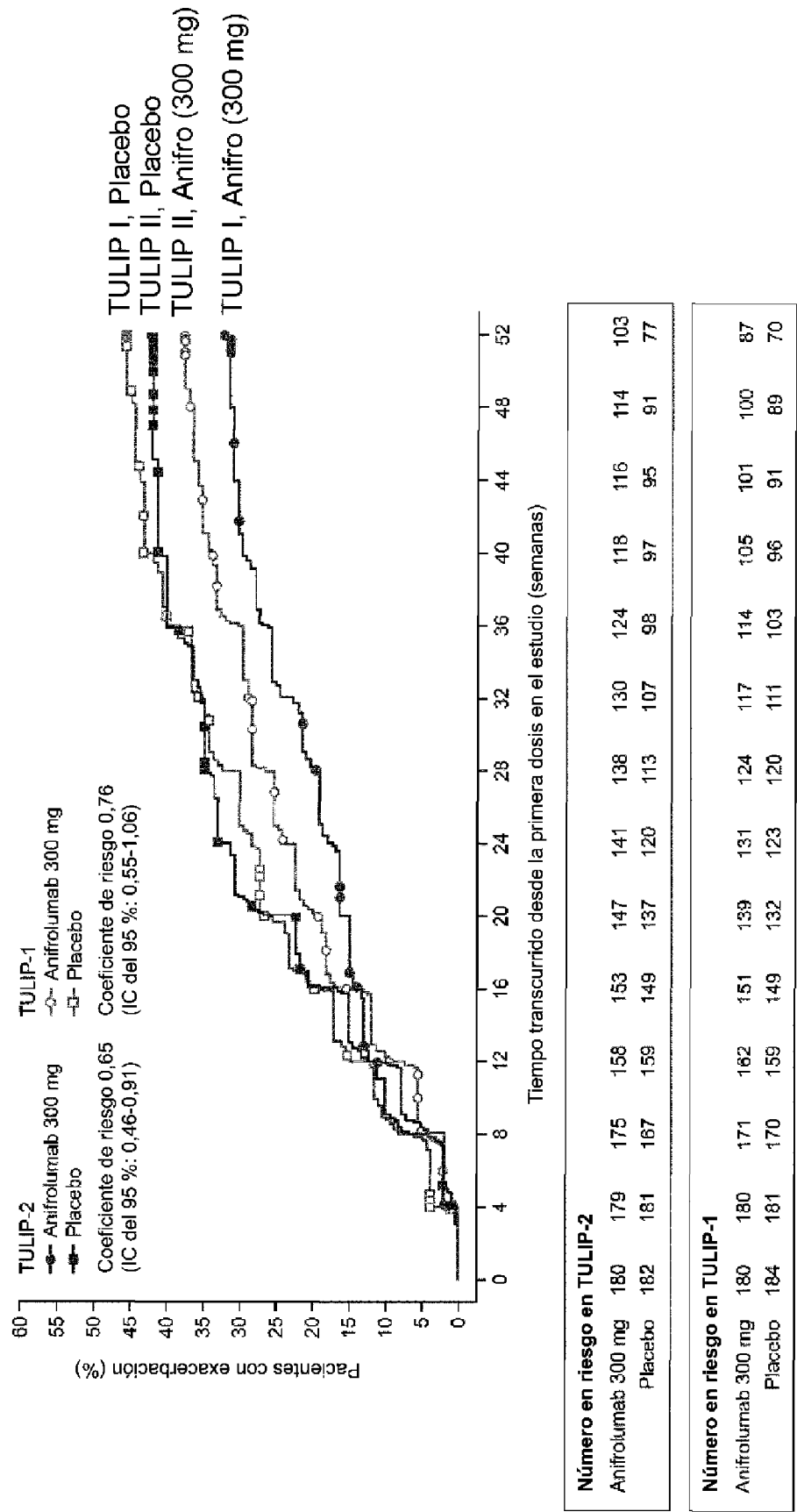


Figura 22

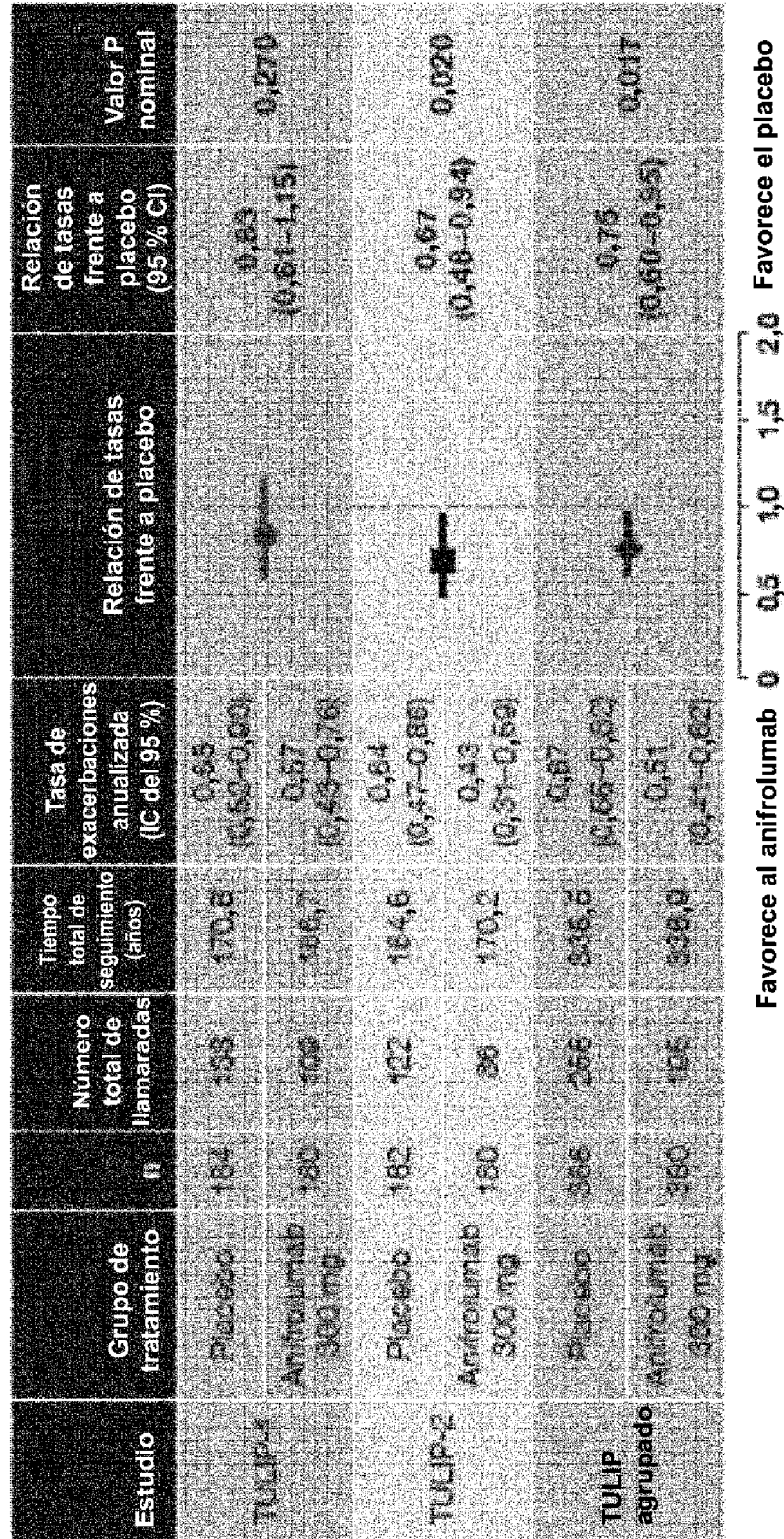


Figura 23

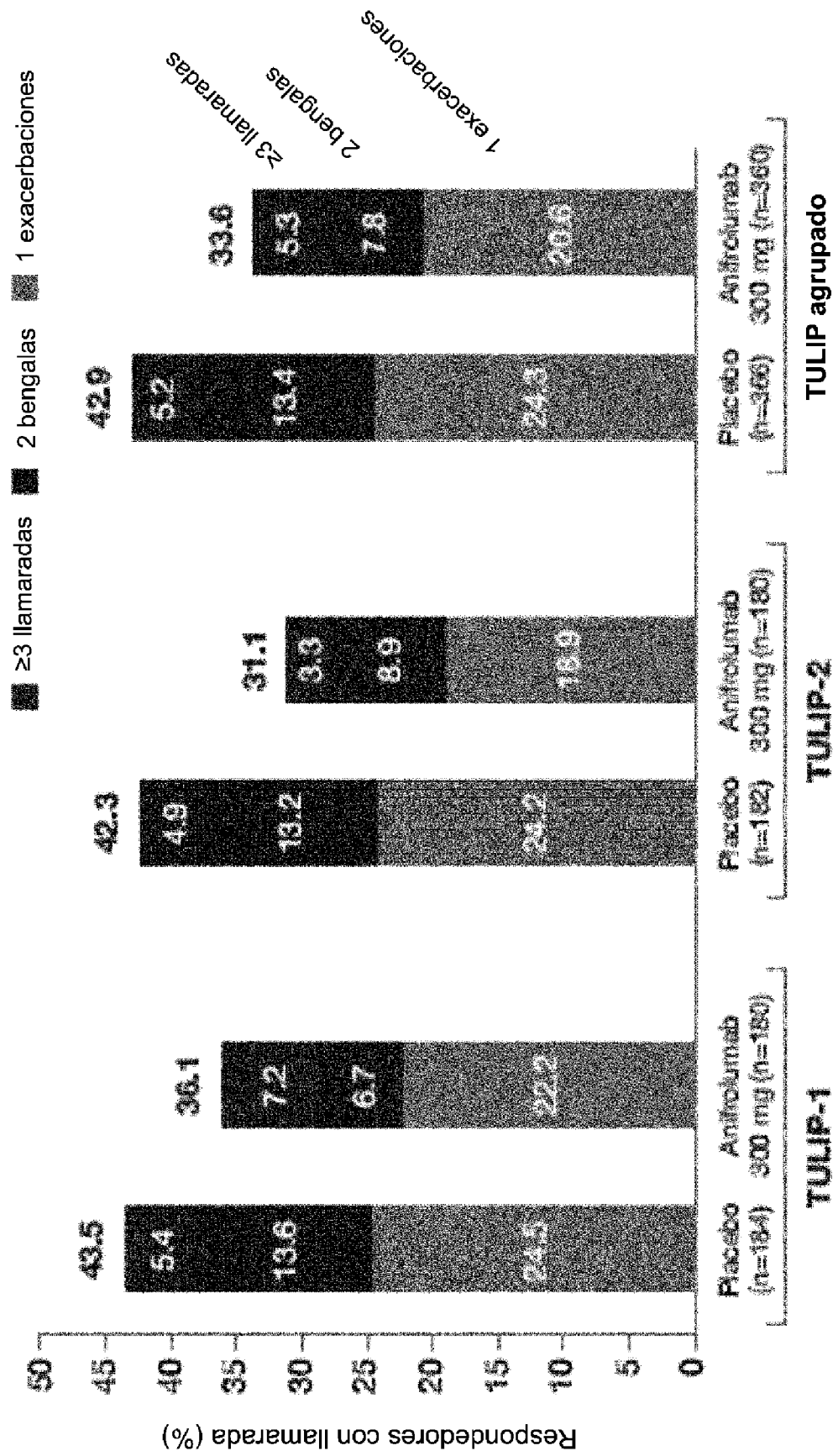


Figura 24

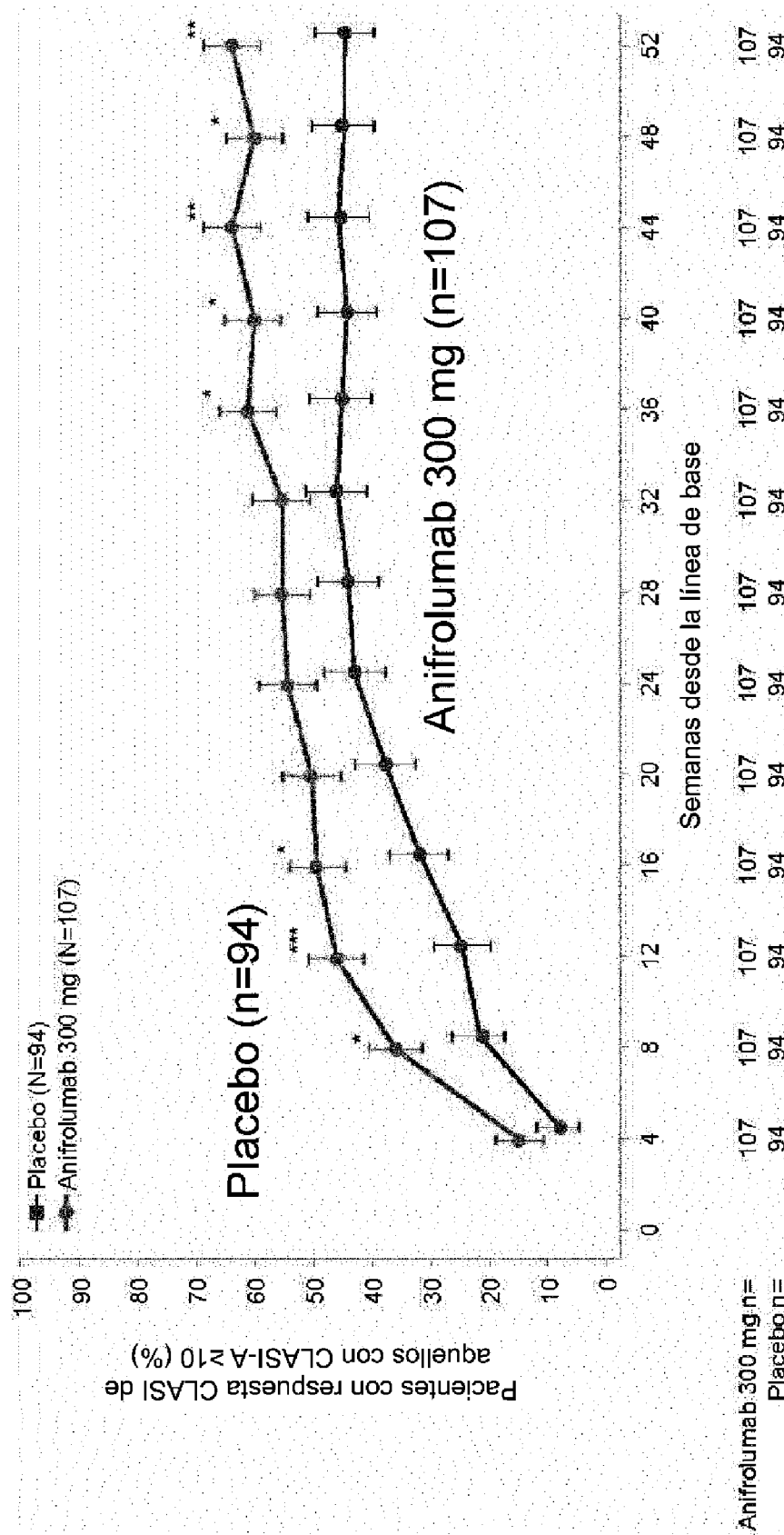


Figura 25

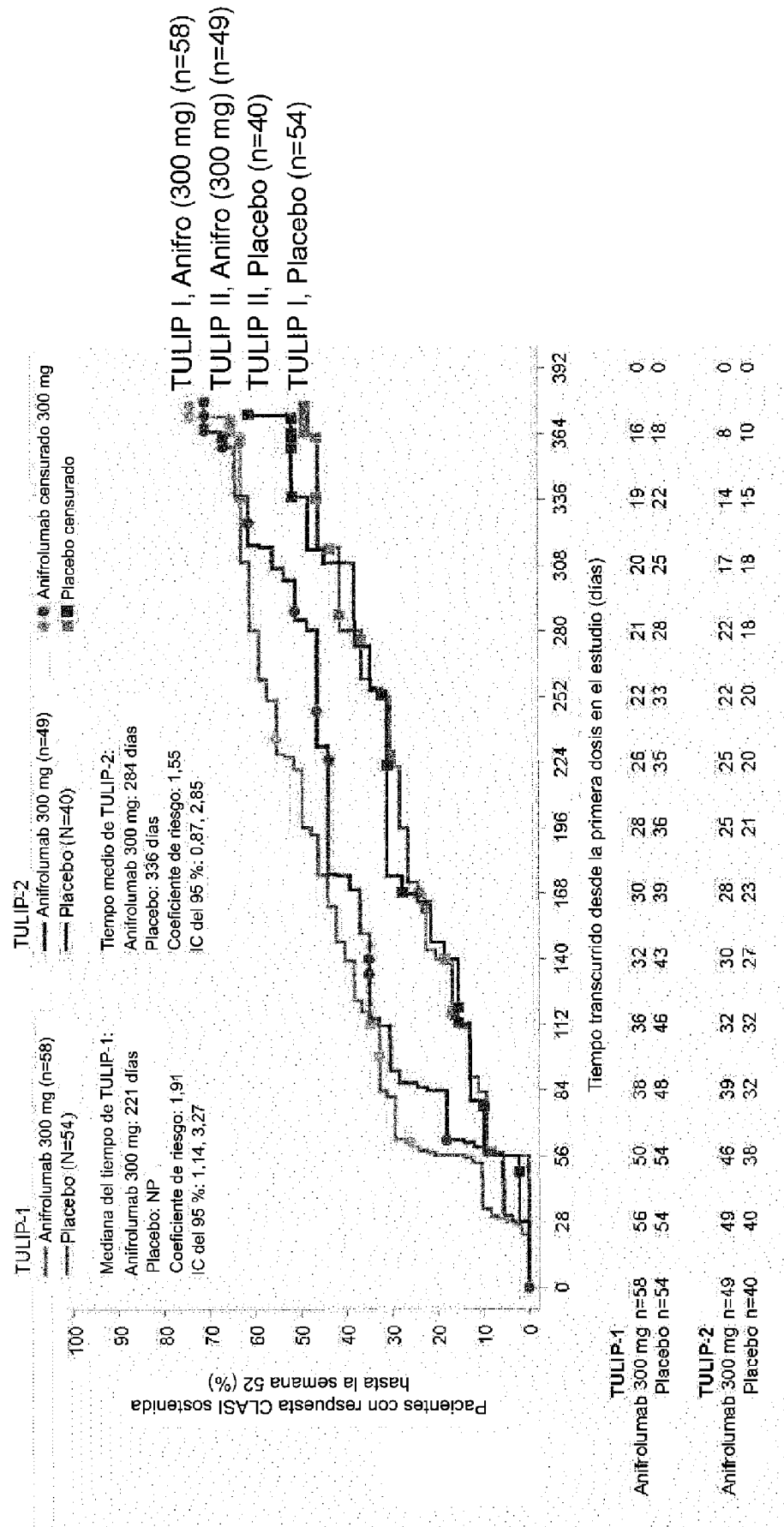
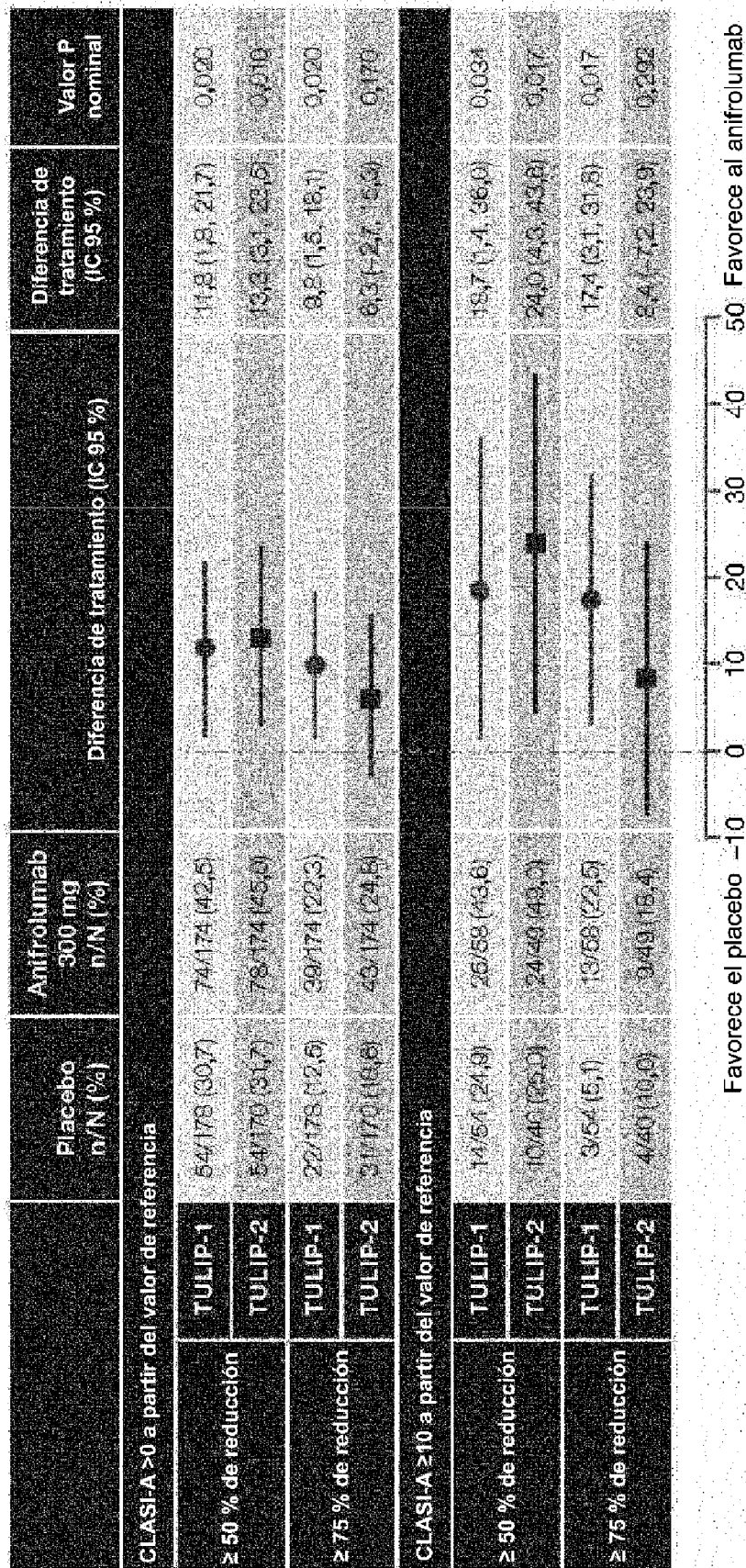


Figura 26



CLASI: Índice de área y gravedad de la enfermedad del lupus eritematoso cutáneo; CLASI-A: puntuación de actividad del CLASI.

El valor de referencia se define como la última medición antes de la aleatorización y la administración de la dosis del producto en fase de investigación el día 1.

La diferencia en las estimaciones y los IC del 95 % asociados se calculan mediante un enfoque estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel. Los valores *P* nominales presentados se basan en este modelo de Cochran-Mantel-Haenszel.

Figura 27

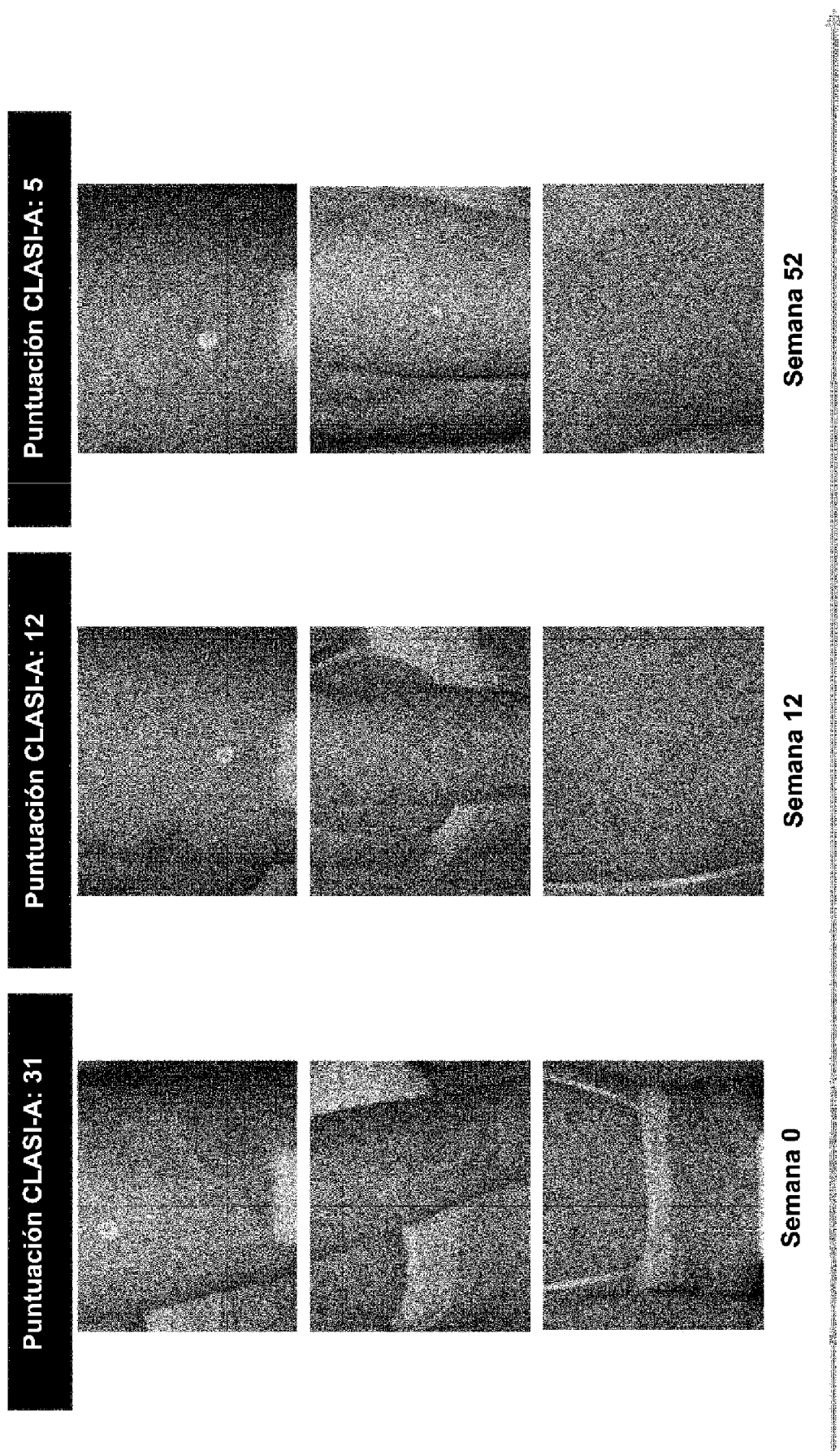


Figura 28

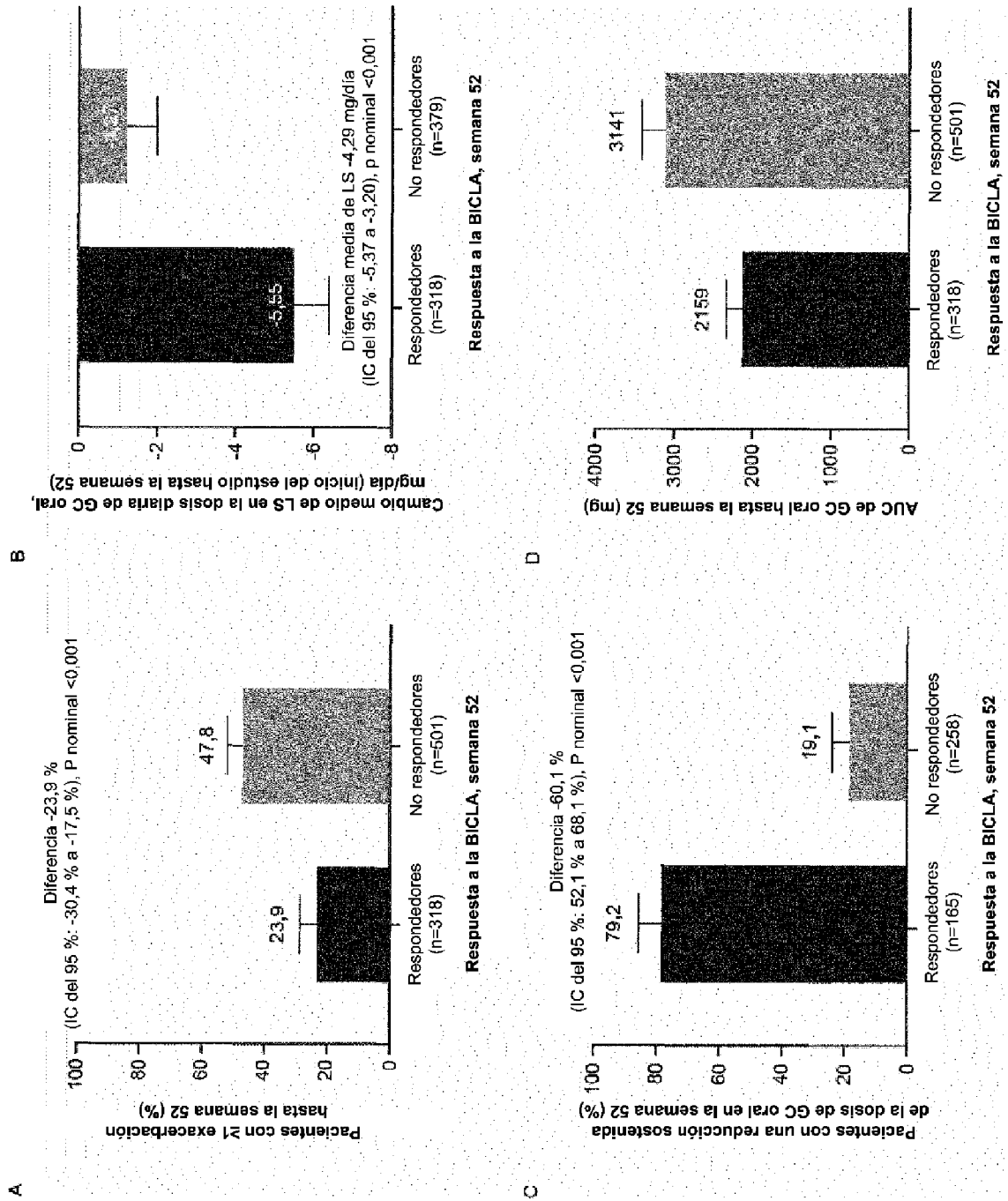


Figura 29

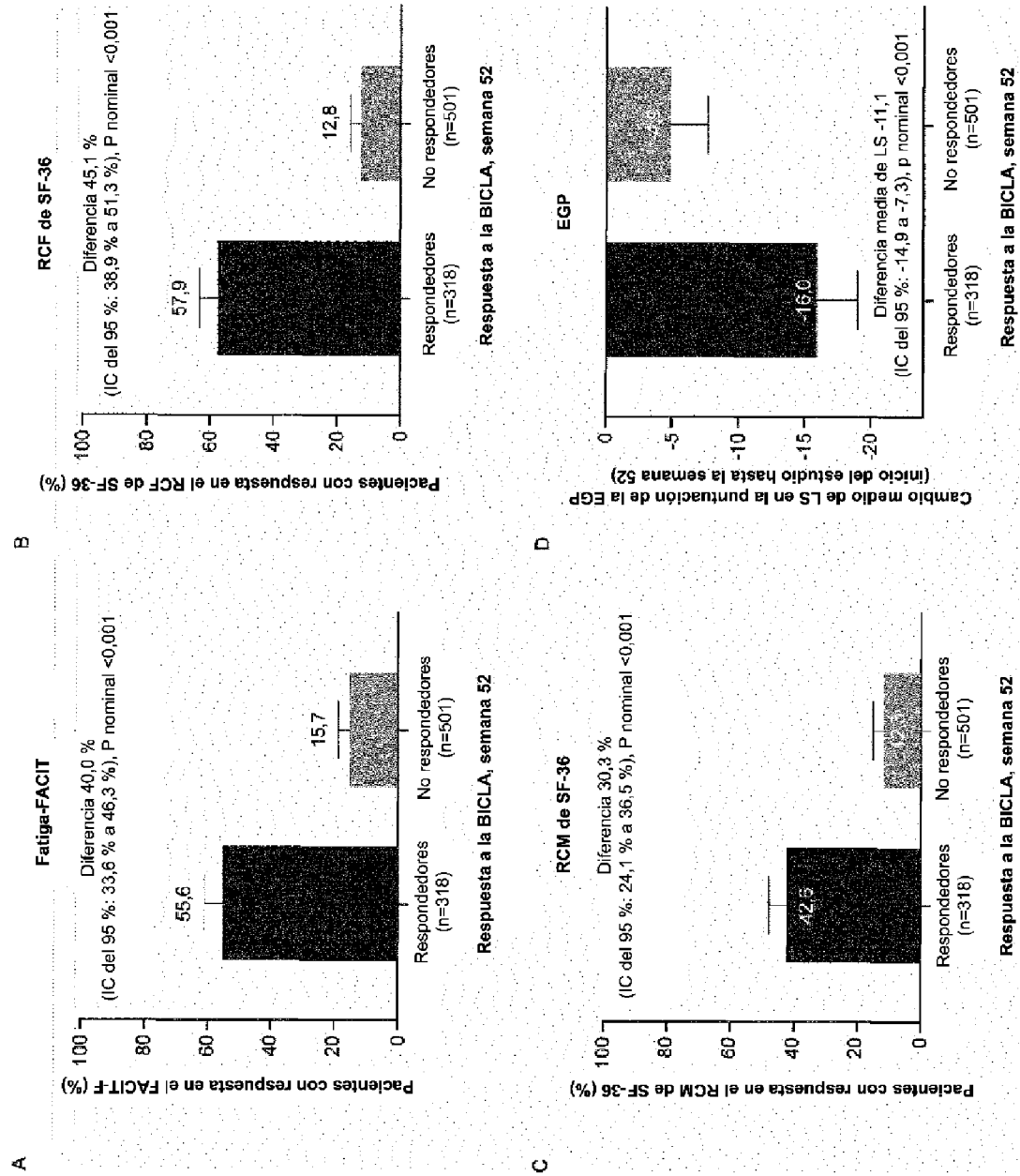


Figura 30

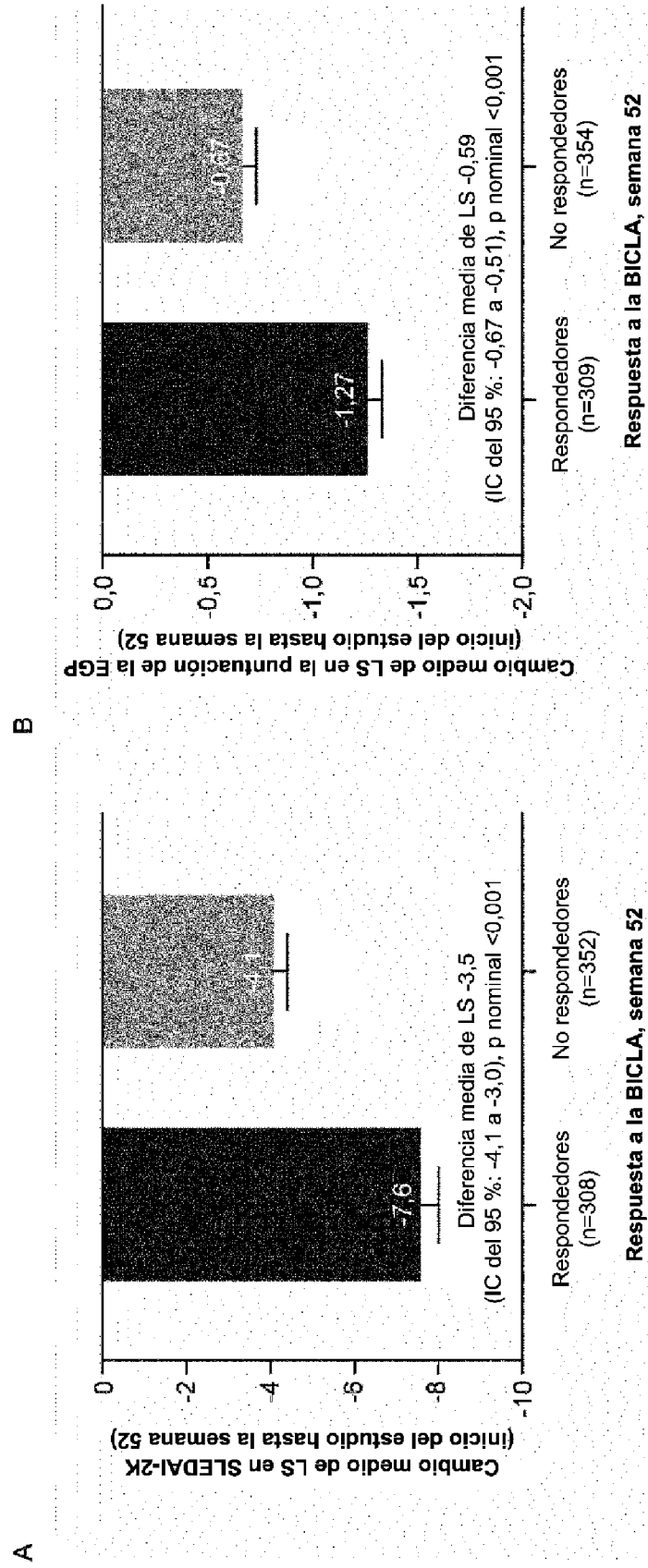


Figura 31

