

# Journal Pre-proof

Anifrolumab para el Tratamiento del Lupus Eritematoso Cutáneo Refractario: Estudio Multicéntrico Español en Práctica Clínica

D. Martín-Torregrosa M. Mansilla-Polo A. Grau-Echavarría V. Zaragoza-Ninet N. Jara-Rico R. Alcalá-García I. Torres-Navarro R. Botella-Estrada



PII: S0001-7310(24)01057-3

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.ad.2024.09.023>

Reference: AD 4217

To appear in: *Actas dermosifiliograficas*

Received Date: 16 April 2024

Accepted Date: 1 September 2024

Please cite this article as: Martín-Torregrosa D, Mansilla-Polo M, Grau-Echavarría A, Zaragoza-Ninet V, Jara-Rico N, Alcalá-García R, Torres-Navarro I, Botella-Estrada R, Anifrolumab para el Tratamiento del Lupus Eritematoso Cutáneo Refractario: Estudio Multicéntrico Español en Práctica Clínica, *Actas dermosifiliograficas* (2025), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.09.023>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEDV.

**Sección: cartas científico clínicas****Anifrolumab para el Tratamiento del Lupus Eritematoso Cutáneo Refractario:****Estudio Multicéntrico Español en Práctica Clínica****Anifrolumab for of refractory cutaneous lupus erythematosus: a Spanish clinical practice-based multicenter study****Autores y afiliaciones:**

1. D. Martín-Torregrosa. Servicio de Dermatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España; IIS La Fe. Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) La Fe.
2. M. Mansilla-Polo. Servicio de Dermatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España; IIS La Fe. Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) La Fe.
3. A. Grau-Echavarría. Servicio de Dermatología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España.
4. V. Zaragoza-Ninet. Servicio de Dermatología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España.
5. N. Jara-Rico. Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España.
6. R. Alcalá-García. Servicio de Dermatología. Hospital de Sagunto, Valencia, España.
7. I. Torres-Navarro. Servicio de Dermatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España; IIS La Fe. Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) La Fe.

8. R. Botella-Estrada. Servicio de Dermatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España; IIS La Fe. Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) La Fe; Universitat de València, Valencia.

**Autor para correspondencia:** Rafael Botella-Estrada. Email: botella\_rafest@gva.es

**Sr. Director:**

La señalización del interferón tipo I (IFN-I) interviene en la patogenia de enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES) y cutáneo (LEC). El anifrolumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la subunidad 1 del receptor del IFN-I (IFNAR1), ha sido recientemente aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento del LES. En dos ensayos clínicos de fase III ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del LEC en pacientes con LES. Han sido publicados varios casos aislados y pequeñas series de casos de LEC con buena respuesta al anifrolumab.

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en cuatro hospitales de la Comunidad Valenciana. Se incluyeron pacientes con LEC tratados con anifrolumab intravenoso 300 mg/4 semanas durante un mínimo de 16 semanas. Los objetivos incluyeron determinar el porcentaje de respuestas parciales (reducción  $\geq 50\%$  en el RCLASI-A), el porcentaje de respuestas completas (RCLASI-A 0) y la reducción media del RCLASI-A a las 16 semanas, así como la mediana del tiempo hasta alcanzar una respuesta parcial.

Se incluyeron un total de nueve pacientes (**Tabla 1**), todas mujeres. Compartían formas de LEC refractarias, con una mediana de seis tratamientos sistémicos previos (rango: 1-7 tratamientos). Todas las participantes cumplían criterios de clasificación EULAR/ACR 2019 de LES. La afectación mucocutánea más frecuente fue el LEC subagudo (LECS) (n=9), seguido de perniosis lúpica (n=3), úlceras orales (n=2) y alopecia no cicatricial (n=3). A las 16 semanas de tratamiento, todas las pacientes alcanzaron una respuesta parcial, con ocho pacientes (88,89%) logrando una respuesta completa (**Figura 1**). La reducción media del RCLASI-A a las 16 semanas fue de 26,44 puntos. La mediana de tiempo hasta alcanzar una respuesta parcial fue de cuatro semanas, con un rango de cuatro a 12 semanas. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 20 semanas (rango: 16-48 semanas). La reducción media del RCLASI-A en la última visita fue de 26,78 puntos. Se documentaron efectos adversos en tres pacientes (33,33%), los cuales fueron infección respiratoria de vías altas (n=1), astenia (n=1) y febrícula con reacción urticarial asintomática (n=1), todos de intensidad leve.

La actualización de 2023 de las recomendaciones de la *European League Against Rheumatism* (EULAR) para el manejo del LES posicionan al anifrolumab como tratamiento de segunda línea en la enfermedad cutánea activa, al nivel de metotrexato, micofenolato y belimumab, aunque con un mayor nivel de evidencia.<sup>1</sup> El análisis de los datos combinados de los ensayos TULIP-1 y TULIP-2, mostró superioridad del anifrolumab frente a placebo en el porcentaje de pacientes que logran una reducción  $\geq 50\%$  en el CLASI-A a las 12 semanas (46% vs 24,9%, p 0,001).<sup>2</sup> No obstante, la

respuesta cutánea fue un objetivo clave secundario y no se aportó información acerca de las características de la afectación mucocutánea. En los últimos dos años se han publicado múltiples casos y pequeñas series de casos que destacan la efectividad del anifrolumab a lo largo de gran parte del espectro de manifestaciones del LEC.

La mayoría de la evidencia disponible sobre el uso del anifrolumab en LEC se concentra en el tratamiento del LECS y lupus eritematoso discoide (LED), donde el anifrolumab ha demostrado inducir una respuesta rápida, generalmente observable en los primeros dos ciclos de tratamiento.<sup>3-5</sup> En nuestro estudio, todos los pacientes alcanzaron una respuesta parcial y, con excepción de una paciente, todos lograron una respuesta completa. Además, se destaca la rapidez del anifrolumab, ya que solo se necesitó una mediana de una perfusión para alcanzar la respuesta parcial. Tres pacientes de nuestra serie presentaron lesiones de LECS asociadas a lesiones de perniosis lúpica, hallazgo frecuente dada la asociación de ambas entidades con la presencia de anticuerpos anti-Ro, que respondieron de forma satisfactoria con anifrolumab. Varios estudios han resaltado la utilidad del anifrolumab para el tratamiento de las lesiones mucosas, tanto LED de mucosas<sup>6</sup> como úlceras.<sup>7-8</sup> En nuestro estudio, las dos pacientes con úlceras orales mostraron una rápida respuesta al tratamiento con anifrolumab. No hemos encontrado artículos que hagan referencia al manejo de la alopecia no cicatricial con anifrolumab, aunque nuestra experiencia al respecto es buena.

Los efectos adversos más frecuentes del anifrolumab en los ensayos clínicos fueron las infecciones respiratorias (48%), el herpes zóster (6,1%) y las reacciones relacionadas con la perfusión (9,4%).<sup>9</sup> En nuestro estudio, el anifrolumab fue un fármaco seguro y

bien tolerado. Observamos efectos adversos en 3 pacientes (33,33%), todos ellos de intensidad leve y que no requirieron la suspensión del tratamiento, sin ningún caso de herpes zóster.

En resumen, los hallazgos de nuestro estudio respaldan el uso del anifrolumab como una opción terapéutica rápida y efectiva para las diferentes manifestaciones del LEC, con un perfil de seguridad favorable y bien tolerado. Consideramos que el anifrolumab debe ser contemplado como tratamiento de segunda o tercera línea para el LEC.

**Agradecimientos:** Los autores desean agradecer a los doctores Carlos Abril Pérez, Miguel Ángel Navarro Mira e Iris González Villanueva su inestimable dedicación y colaboración en la elaboración de este artículo.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae S-C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83:15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762
2. Morand EF, Furie RA, Bruce IN, Vital EM, Dall'Era M, Maho E, et al. Efficacy of anifrolumab across organ domains in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: a post-hoc analysis of pooled data from the TULIP-1 and TULIP-2 trials. *Lancet Rheumatol.* 2022;4:e282-92. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00317-9
3. Chasset F, Jaume L, Mathian A, Abisror N, Dutheil A, Barbaud A, et al. Rapid efficacy of anifrolumab in refractory cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 2023;89:171-3. doi: 10.1016/j.jaad.2023.02.044
4. Shaw K, Sanchez-Melendez S, Taylor D, Barker J, LaChance A, Shahriari N, et al. Assessment of Clinical Response to Anifrolumab in Patients With Refractory Discoid Lupus Erythematosus. *JAMA Dermatol.* 2023;159:560-3. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.0175
5. Carter LM, Wigston Z, Laws P, Vital EM. Rapid efficacy of anifrolumab across multiple subtypes of recalcitrant cutaneous lupus erythematosus parallels changes in discrete subsets of blood transcriptomic and cellular biomarkers. *Br J Dermatol.* 2023;189:210-8. doi: 10.1093/bjd/ljad089
6. Shaw K, Taylor D, Sanchez-Melendez S, Barker J, Lonowski S, Shahriari N, et al. Improvement in mucosal discoid lupus erythematosus with anifrolumab.

Clin Exp Dermatol. 2023;48:1165-7. doi: 10.1093/ced/llad190

7. Martín-Torregrosa D, Mansilla-Polo M, Lasheras-Pérez MA, Botella-Estrada R, Torres-Navarro I. Refractory cutaneous lupus erythematosus successfully treated with anifrolumab: a case series. Int J Dermatol. 2024;63:368-70. doi: 10.1111/ijd.17022
8. Gaffney RG, Merola JF. Rapid response of refractory subacute cutaneous lupus after single dose anifrolumab. JAAD Case Rep. 2023;44:71-3. doi: 10.1016/j.jdcr.2023.12.002
9. Tummala R, Abreu G, Pineda L, Michaels MA, Kalyani RN, Furie RA, et al. Safety profile of anifrolumab in patients with active SLE: an integrated analysis of phase II and III trials. Lupus Sci Med. 2021;8:e000464. doi: 10.1136/lupus-2020-000464



## 1. TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Características basales de los pacientes (n=9)

<b>Edad;</b> años, mediana (rango)	39 (28-48)
<b>Fototipo;</b> n (%)	
- I-III	8 (88,89%)
- IV-VI	1 (11,11%)
<b>Tratamientos sistémicos previos;</b> n (%)	
- Hidroxicloroquina	9 (100%)
- Mepacrina	5 (55,56%)
- Metotrexato	7 (77,78%)
- Micofenolato	5 (55,56%)
- Belimumab	5 (55,56%)
- Otros <sub>a</sub>	5 (55,56%)
<b>RCLASI-A basal;</b> mediana (rango)	22 (18-43)
<b>Tratamientos sistémicos concomitantes;</b> n (%)	
- Corticoides orales	6 (66,67%)
- Hidroxicloroquina	3 (33,33%)
- Metotrexato	2 (22,22%)
- Micofenolato	3 (33,33%)
- Ninguno	2 (22,22%)

**Abreviaciones:** LES: lupus eritematoso sistémico; RCLASI-A: escala de actividad del *Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index*.

a: Otros tratamientos sistémicos previamente utilizados fueron leflunomida (n=2), rituximab (n=2), tacrolimus (n=1) y ciclofosfamida (n=1).



**Figura 1.** A) Paciente con lesiones de LECS en la espalda. B) A las 16 semanas del inicio del anifrolumab, la paciente no presentaba lesiones activas, únicamente poikilodermia residual. C-D) Paciente con lesiones de LECS en cuello, tórax y espalda. E-F) Después de 16 semanas de tratamiento con anifrolumab, la paciente mantenía una respuesta completa con hipopigmentación postinflamatoria.