

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



UNIVERSITAS
Miguel Hernández



**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS TERAPIAS
AVANZADAS EN VASCULITIS ANCA+: UNA REVISIÓN
SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS**

AUTOR: MARÍN SANTONJA, JAVIER.

TUTORA: SIVERA MASCARÓ, FRANCISCA

Departamento y Área: Departamento de Medicina Clínica, Área de Reumatología

Curso académico 2023- 2024

Convocatoria de Junio

ÍNDICE

1. Resumen/Abstract.....	3
2. Introducción	5
3. Hipótesis	7
4. Material y métodos	7
5. Extracción de datos y riesgo de sesgo	8
6. Resultados.....	10
6.1 Ensayos en vasculitis ANCA en fase de inducción	11
6.2 Ensayos en vasculitis ANCA en fase de mantenimiento	18
7. Discusión.....	20
8. Conclusiones	22
9. Bibliografía.....	22
10. Anexos.....	27

1. Resumen/Abstract

Introducción: Los fármacos biológicos y las terapias dirigidas son los nuevos tipos de tratamiento utilizados en muchas enfermedades, destacando entre ellas las reumatológicas. Las vasculitis ANCA+ son un grupo de enfermedades multisistémicas cuyo pronóstico ha sido muy malo durante años, pero esto puede cambiar gracias a las nuevas terapias mencionadas anteriormente.

Objetivo: Realizar una revisión sistemática para evaluar la eficacia y seguridad de las terapias avanzadas en las vasculitis ANCA+, comparándolos con las terapias convencionales o placebo, tanto en fase de inducción como de mantenimiento.

Material y métodos: Se trata de una revisión sistemática que incluye únicamente ensayos clínicos aleatorizados, llevada a cabo tras realizar una búsqueda en PubMed, Embase y Cochrane. En una primera selección, se realizó un cribado por título y Abstract, y posteriormente se comprobaron los criterios de inclusión en una lectura a texto completo.

Resultados: En total, finalmente fueron introducidos 12 publicaciones de 11 ensayos clínicos diferentes.

Respecto a eficacia, el Avacopan demostró en inducción que no era inferior a los corticoides, y que incluso podía llegar a ser superior. El Mepolizumab demostró superioridad frente a placebo en inducción. El Rituximab demostró no inferioridad frente a Ciclofosfamida en inducción y superioridad frente a Azatioprina y placebo en mantenimiento. Ni el Etanercept ni el Belimumab demostraron superioridad frente a placebo en mantenimiento de la remisión.

Respecto a seguridad, ninguno de los fármacos consiguió demostrar ni ser más ni menos seguro que sus comparadores, exceptuando el Etanercept, cuyo uso produjo un aumento estadísticamente significativo de las neoplasias sólidas respecto al placebo.

Conclusiones: Determinados tratamientos biológicos son superiores e igual de seguros que sus tratamientos convencionales. Esto abre una puerta a la investigación de nuevos tratamientos en estas enfermedades, y da esperanza a los pacientes que las sufren, que pueden ver cómo aumenta su esperanza de vida.

Palabras clave: Vasculitis, ANCA+, Terapia biológica, Rituximab, Mepolizumab, Etanercept, Belimumab, Avacopan, Seguridad, Eficacia.

Introduction: Biological drugs and targeted therapies are the new types of treatment used in many diseases, prominent among them rheumatological diseases. ANCA+ vasculitis are a group of multisystemic diseases whose prognosis has been very poor for years, but this may change thanks to the new therapies mentioned above.

Objective: To conduct a systematic review to evaluate the efficacy and safety of advanced therapies in ANCA+ vasculitis, comparing them with conventional therapies or placebo, both in induction and maintenance phases.

Methods: This is a systematic review which only includes randomised clinical trials, carried out after a search in PubMed, Embase and Cochrane. In a first selection, we screened by title and abstract, and then checked the inclusion criteria in a full-text reading.

Results: In total, 12 publications from 11 different clinical trials were finally entered. In terms of efficacy, Avacopan demonstrated in induction that it was not inferior to corticosteroids, and could even be superior. Mepolizumab showed superiority over placebo in induction. Rituximab demonstrated non-inferiority to cyclophosphamide in induction and superiority to azathioprine and placebo in maintenance. Neither Etanercept nor Belimumab demonstrated superiority over placebo in maintenance of remission.

In terms of safety, none of the drugs managed to demonstrate either greater or lesser safety than their comparators, except for Etanercept, the use of which resulted in a statistically significant increase in solid tumors over placebo.

Conclusions: Certain biologic treatments are superior to and equally safe as their conventional treatments. This opens the door to research into new treatments for these diseases, and gives hope to patients suffering from these diseases, who may see their life expectancy increase.

Keywords: Vasculitis, Vasculitides, ANCA+, Biological therapy, Rituximab, Mepolizumab, Etanercept, Belimumab, Avacopan, Efficacy, Security

2. Introducción

Durante años, las vasculitis han sido enfermedades difíciles tanto de diagnosticar como de tratar, con generalmente pronósticos infaustos en pocos años. En los últimos años, este pronóstico ha ido mejorando, en parte debido a la aparición de los fármacos dirigidos y biológicos.¹

Las terapias biológicas son, como define la AEMPS, “un producto cuyo principio activo es biológico. Una sustancia biológica es aquella que se produce o se extrae a partir de una fuente biológica y que necesita, para su caracterización y determinación de su calidad, una combinación de ensayos físico-químicos y biológicos junto con el proceso de producción y su control.”² Por otro lado, las terapias avanzadas, según la American Cancer Society, son “un tipo de tratamiento que usa medicamentos u otras sustancias para identificar y atacar con precisión ciertos tipos de células.”³ Estos han sido una revolución en la medicina en general, pero de manera todavía más importante en las enfermedades reumatológicas, incluyendo también entre estas las vasculitis, y concretamente en las vasculitis ANCA+.

Las vasculitis ANCA+ son un grupo de vasculitis de pequeño vaso caracterizadas, precisamente, por la afección multisistémica, ya que el daño lo producen a nivel de arteriolas, vénulas y

capilares, si bien cada tipo de vasculitis ANCA+ presenta predilección por una afectación de un tipo u otra, destacando sobre todo la afección renal, pulmonar y nerviosa.⁴

Entre estas vasculitis, encontramos 3 (además de las formas inespecíficas y limitadas a riñón, que no se pueden definir dentro de estas), una de las cuales es a nivel anatomopatológico necrotizante pura, la polangitis microscópica (PAM), y otras dos que son tanto necrotizantes como granulomatosas, que son: la granulomatosis con poliangeítis (GPA), antes conocida como enfermedad de Wegener; y la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA), antes conocida como enfermedad de Churg-Strauss.⁴

A lo largo de esta revisión sistemática, estudiaremos el impacto que tienen estos nuevos tratamientos sobre las vasculitis ANCA+ en términos tanto de eficacia como de seguridad, comparándolos con las terapias convencionales y con el placebo, y dividiendo los estudios entre si son en fase de inducción de la remisión o en mantenimiento de la remisión.

Estos dos términos anteriores hacen referencia al momento evolutivo de la enfermedad en el que nos encontramos. Por una parte, tenemos la inducción de la remisión, cuyo tratamiento clásico ha sido siempre la ciclofosfamida (CYC) junto con corticoides.⁵ La inducción se corresponde con el momento en el que la enfermedad se encuentra activa, y por el medio de un tratamiento podemos llegar a la remisión. Por tanto, es el primer tratamiento instaurado.⁶

Por otro lado, encontramos el mantenimiento de la remisión. Este tipo de enfermedades tienen un curso crónico, con periodos de reagudizaciones. El tratamiento de mantenimiento, que clásicamente se ha basado en inmunosupresores como la azatioprina (AZA), metotrexato (MTX) o el micofenolato de mofetilo (MFM),⁵ tiene la función de espaciar en el tiempo estas reagudizaciones y que sean lo menos graves posible.⁷

3. Hipótesis

Las terapias biológicas y dirigidas resultan tanto eficaces como seguras para el tratamiento de las vasculitis ANCA+.

4. Material y métodos

Esta revisión sistemática de la literatura se llevó a cabo en distintos pasos:

1. El objetivo de este estudio será realizar una revisión sistemática y meta-análisis sobre la eficacia y seguridad de las terapias avanzadas en las Vasculitis ANCA+, para así poder determinar los beneficios de su uso en la práctica clínica respecto a las terapias clásicas.
2. Detallar la pregunta de investigación mediante el sistema PICOT.

La población (P) se definió como pacientes adultos que presentasen una Vasculitis ANCA+, ya fuese una Granulomatosis con Poliangeítis (GPA), una Poliangeítis Microscópica (PAM) o una Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis (GEPA), que hubiesen sido diagnosticadas mediante cualquier método.

La intervención (I) se definió como la administración de terapias avanzadas (entre las que incluimos terapias biológicas y terapias sintéticas dirigidas), bien para la remisión en el momento agudo de la enfermedad o bien para el mantenimiento de esta remisión. Entre los avanzados, se incluyeron entre otros los anti-TNF, anti IL-5, anti-CD20 o anti-c5a, y la comparación (C) se realizó con inmunosupresores clásicos como la Ciclofosfamida (CYC) y la Azatioprina (AZA), placebo y no tratamiento, o entre distintos biológicos.

Los desenlaces (O) principales a estudio incluían: a) la actividad de la enfermedad medida preferentemente con la Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) (*Anexo 1*) como desenlace principal de eficacia y b) el número de pacientes con al menos un efecto adverso serio (SAEs) como desenlace de seguridad. Respecto a desenlaces secundarios,

consideramos alcanzar la remisión, la existencia de recaídas, la satisfacción de los pacientes con el tratamiento, el número de pacientes con al menos un efecto adverso (EAs) y número de pacientes retirados del estudio por efectos adversos

El tipo de estudio (T) que utilizamos para esta revisión fue únicamente ensayos clínicos aleatorizados.

3. Búsqueda sistemática de la literatura. Se realizó una búsqueda en las bases de datos de PubMed, Cochrane y Embase. En el *Anexo 2* se pueden ver los términos de la búsqueda en Pubmed. La búsqueda fue lanzada el día 3 de enero de 2024.

4. Selección de artículos. Nuestros criterios de inclusión fueron:

- Población, intervención, comparación, desenlaces y tipo de estudio como vienen definidos en apartado 2.

- Publicación en inglés o español.

Mientras que los criterios de exclusión fueron:

- Ensayos con un grupo mixto de patologías en el cual no se pudiese hacer una extracción concreta de los datos de pacientes con vasculitis ANCA.

- Ensayos cuyos datos pudiesen ser hallados, pero no cuenten con una publicación.

- Ensayos que comparasen únicamente distintas dosis de un mismo fármaco.

Tras definir, estos criterios, realizamos un primer cribado por título y Abstract, y otro más tarde tras lectura a texto completo para discernir si entre los que habíamos elegido se cumplían los criterios elegidos. Esta selección de artículos fue realizada por mí, supervisado por mi tutora.

5. Extracción de datos y riesgo de sesgo

Respecto al riesgo de sesgo de los distintos ensayos, estos fueron evaluados mediante la herramienta de Cochrane RoB tool 1, (*Anexo 3*) en la cual se evalúan 7 apartados: la generación de la secuencia de la aleatorización, el ocultamiento de la asignación, si los pacientes y el

personal estaban cegados o no, si los datos están incompletos o si se reportan de manera selectiva para hacer quedar bien al estudio, y por último “otras razones” de sesgo. De la misma manera, el riesgo de sesgo también fue evaluado por mí mismo con la supervisión de mi tutora. Al respecto de esto último, se hizo una figura (Figura 1) para plasmar este riesgo.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): All outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): All outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Avacopan Jayne2017	+	+	+	+	+	+	+
Avacopan Jayne2021	+	+	+	+	+	+	+
Avacopan Merkel2020	+	+	+	+	+	+	+
Belimumab Jayne2019	+	+	+	+	+	+	+
Etanercept 2005	+	+	+	+	+	+	+
Mepo Wechsler2017	+	+	+	+	+	+	+
Rtx inducción Jones2010	+	+	-	-	+	+	+
Rtx inducción Stone2010	+	+	+	+	+	+	+
Rtx mantenimiento Charles2020	+	+	+	+	+	+	+
Rtx mantenimiento Guillevin2014	+	+	-	-	+	+	+
Rtx mantenimiento Smith2023	+	+	-	-	+	+	+

Figura 1: Riesgo de sesgo en los distintos ensayos clínicos

6. Resultados

Con la búsqueda se identificaron 2628 publicaciones; tras eliminar los duplicados y realizar las dos tandas de selección, se identificaron 11 estudios (12 publicaciones, ya que dos publicaciones presentaban desenlaces diferentes de un mismo ensayo) (Figura 2).

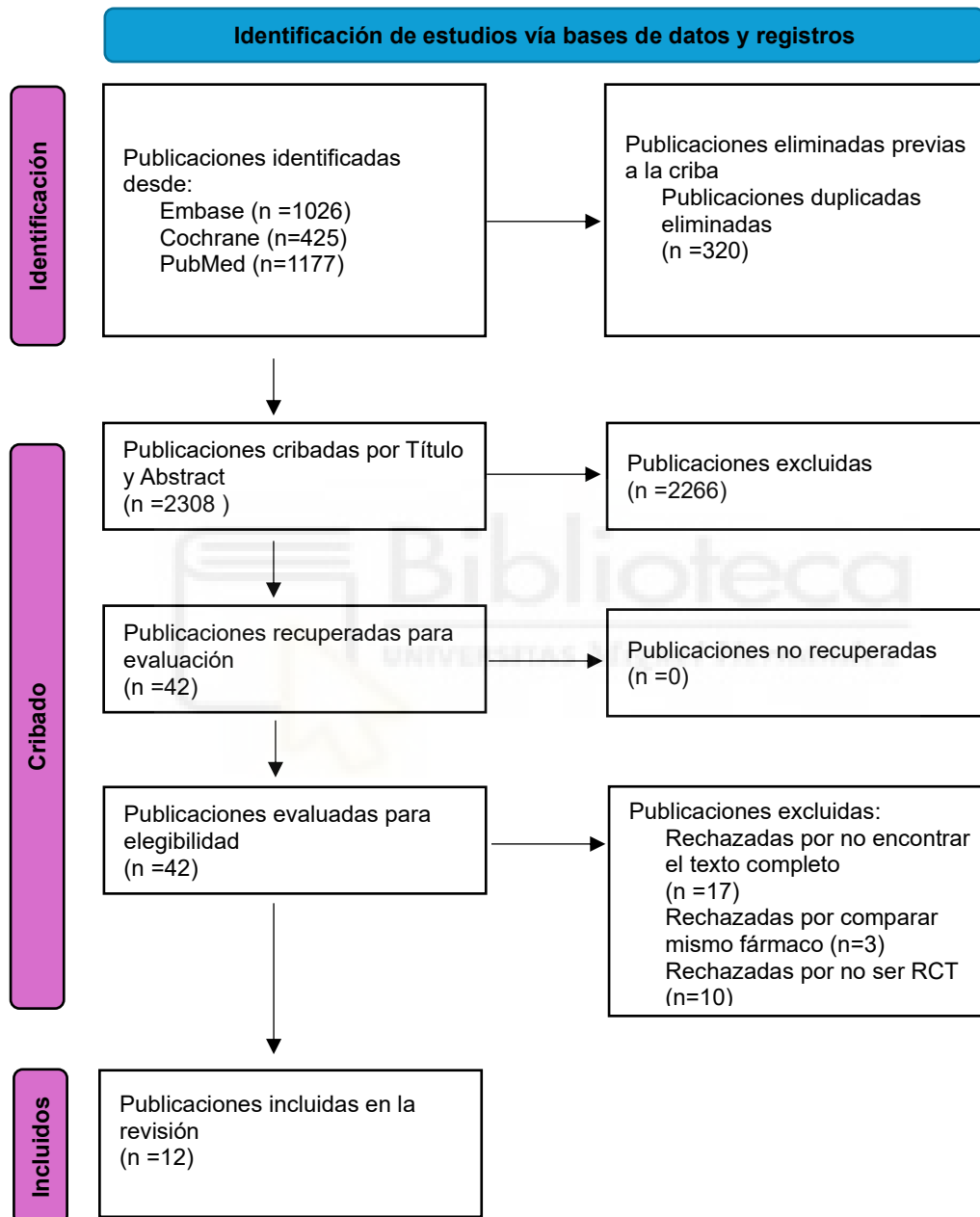


Figura 2: Diagrama de Flujo PRISMA referente al cribado de publicaciones realizado

En total, juntando los 11 ensayos, sumamos una muestra de 1483 pacientes, con una edad media de 56,2 años. De estos, 806 eran hombres (54'3%) y 677 mujeres (45'7%), y por enfermedades

presentaban 957 GPA (64'5%), 377 PAM (25'4%), 136 GEPA (9'1%), 11 vasculitis renales limitadas (0'7%) y 2 vasculitis inespecíficas (0'2%). Seis ensayos evaluaron los fármacos para la inducción de la remisión, mientras que cinco ensayos los evaluaron para la fase de mantenimiento.

En el grupo de inducción, la población fue de 816 participantes, con una edad media de 56,6 años. De estos 816 participantes, 432 eran hombres (52'9%) y 384 mujeres (47%), y las enfermedades que presentaban nuestros pacientes eran 416 GPA (51%), 256 PAM (31'3%), 136 GEPA (16'7%), 6 limitadas renales (0'7%) y 2 inespecíficas (0'2%)

Por otro lado, en el grupo de mantenimiento la población fue de 667 pacientes, con una edad media de 55,6 años. De estos 667 pacientes, 374 eran hombres (56'1%) y 293 mujeres (43'9%), y las enfermedades que presentaban eran 541 GPA (81'1%), 121 PAM (18'1%) y 5 formas limitadas al riñón (0'8%).

Entre los ensayos en inducción, dos evalúan Rituximab (RTX) en GPA y PAM, tres el Avacopan en GPA y PAM, y uno el Mepolizumab en GEPA. En la *Tabla 1* se resumen los estudios incluidos.

De los ensayos sobre mantenimiento de la remisión, tres tratan sobre el RTX, uno de ellos sobre el Belimumab y otro sobre el Etanercept (*Tabla 2*).

En general, los estudios tenían un bajo riesgo de sesgo a excepción de un alto riesgo por falta de cegamiento adecuado de los pacientes o el personal en tres ensayos. Ningún estudio acabó evaluando la satisfacción de los pacientes.

6.1 Ensayos en vasculitis ANCA en fase de inducción

Resultados de eficacia:

De los dos estudios con RTX, un primer estudio⁸ analizó la capacidad de alcanzar la remisión (BVAS de 0 sin uso de glucocorticoides) del RTX frente a CYC oral en la que se vieron los

Tabla 1: Resumen de estudios incluidos durante la fase de inducción

	RAVE⁸	RITUXVAS⁹	MIRRA¹⁰	Avacopan I¹¹	Avacopan II¹²	ADVOCATE¹³
Cita	Stone 2010	Jones 2010	Wechsler 2017	Jayne 2017	Merkel 2020	Jayne 2021
Población	Edad Media: 52,7±15,8 Hombres: 51,27% GPA: 148 PAM: 48 Inespecífica:1	Edad Mediana: 67 Hombres: 52,27% GPA: 22 PAM: 16 Renal limit: 6	Edad Media: 48,5±13 Hombres: 41,18% Solo GEPA	Edad Media: 57,8±14 Hombres: 70,15% GPA: 33 PAM: 33 Desc: 1	Edad Media: 57,7±13,2 Hombres: 45,24% GPA: 29 PAM: 13	Edad Media: 60,8±14,6 Hombres: 56,36% GPA: 181 PAM: 149
N incluida	N=197	N=44	N=136	N=67	N=42	N=330
Características del estudio	No inferioridad y superioridad Doble ciego	Solo vasculitis renales Superioridad No ciego	Superioridad Doble ciego	No inferioridad Doble ciego 3 grupos	No inferioridad Doble ciego 3 grupos	No inferioridad y Superioridad Doble ciego
Intervención	RTX 375 mg semanal	RTX 375 mg semanal	Mepolizumab 300 mg cada 4 semanas	Avacopan 60 mg + 20 mg prednisona/ Avacopan 60 mg+placebo diarios	Avacopan 20 mg diarios/ Avacopan 60 mg diarios	Avacopan 30 mg dos veces al día + placebo
Comparador	CYC 2mg/kg/día	CYC 2mg/kg/día	Placebo	60 mg prednisona+ placebo diarios	Placebo	Prednisona 60 mg al día + placebo
Desenlaces de eficacia	Primario: Remisión en el mes 6, definido como BVAS de 0 y no uso de corticoides. Secundario: Brotes de enfermedad, definidos como un aumento de un punto en BVAS y BVAS de 0 en mes 6 pero con corticoides (a menos de 10 mg diarios).	Primario: Remisión mantenida los 12 meses. Secundarios: Tiempo hasta la remisión. Cambios en el BVAS en los meses del 0 al 3 y Cambios en el filtrado glomerular.	Primarios: Total de semanas en remisión, definida como un BVAS de 0, con menos corticoides de 5 mg/día. Total de participantes en remisión, definida igual, en la semana 36 y 48. Secundarios: Remisión en las primeras 24 semanas y que la mantienen hasta la 52 y número de reagudizaciones.	Primario: Reducción de al menos el 50% del BVAS inicial que presentarán los pacientes al final del estudio.	Primario: Reducción de al menos el 50% del BVAS inicial que presentarán los pacientes al final del estudio. Secundario: Remisión, definida como BVAS de 0, al final del estudio.	Primario: Remisión en la semana 26 definida como un BVAS de 0 Secundarios: Remisión en la semana 52 y el cambio en el filtrado glomerular
Desenlaces de seguridad	AEs, SAEs y abandonos	AEs y SAEs	AEs y SAEs	AEs, SAEs y abandonos	AEs, SAEs y abandonos	AEs, SAEs y abandonos
Duración	6 meses	24 meses	52 semanas	12 semanas	12 semanas	52 semanas
Mecanismo	Anti-CD20	Anti-CD20	Anti-IL5	Anti-C5aR	Anti-C5aR	Anti-C5aR

Tabla 2: Resumen de estudios incluidos durante la fase de mantenimiento

	WGET¹⁴	MAINRITSAN^{15, 16}	MAINRITSAN³¹⁷	RITAZAREM¹⁸	BREVAS¹⁹
Cita	Stone 2005	Guillevin 2014 Terrier 2020	Charles 2020	Smith 2023	Jayne 2019
Población	Edad Media: 49,9±15,2 Hombres: 60% Solo GPA	Edad Media: 55±13 Hombres: 56,52% GPA: 87 PAM: 23 Renal limit: 5	Edad Media: 63,9±11 Hombres: 64,95% GPA: 68 PAM: 29	Edad Media: 57,8±14,5 Hombres: 49,41% GPA: 123 PAM: 47	Edad Media: 55±14 Hombres: 51,43% GPA: 83 PAM: 22
N incluida	N=180	N=115	N=97	N= 170	N=105
Características	Superioridad Doble ciego	Superioridad No ciego	Superioridad Doble ciego	Superioridad No ciego	Superioridad Doble ciego
Intervención	Etanercept 25 mg dos veces a la semana	RTX 500 mg en días 0 y 14 y después cada 6 meses hasta 18	RTX 500 mg cada 6 meses	RTX 500 mg cada 4 semanas durante 20	Belimumab 10 mg/kg + AZA 2 mg/kg diarios
Comparador	Placebo dos veces a la semana	AZA a 2 mg/kg/día 12 meses, luego 1,5 durante 6 y 1 durante 4	Placebo cada 6 meses	AZA 2 mg/kg/día durante 24 semanas	Placebo + AZA 2 mg/kg/día
Desenlaces de eficacia	Primario: Remisión mantenida durante 6 meses, definida como un BVAS de 0. Secundarios: Actividad baja durante 6 meses, definida como un BVAS <3 y empeoramiento de enfermedad, definido como subir el BVAS en un punto o más.	Primarios: Pacientes con reagudización mayor, definido como subida de BVAS y amenaza de vida, a los 28 y 60 meses. Secundarios: Pacientes con reagudización menor (sin amenaza para la vida) a los 28 meses y con cualquier reagudización a los 60 meses.	Primario: Porcentaje de pacientes sin una reagudización, definida como BVAS>0 Secundarios: Pacientes con una reagudización mayor, BVAS>0 con amenaza para la vida, y pacientes con una reagudización menor, sin amenaza para la vida.	Primario: Tiempo hasta reagudización en cualquier momento del estudio, definida como aumentar BVAS o WG. Secundarios: Mantenimiento de remisión hasta finalizar tratamiento, mantenimiento de remisión hasta fin de estudio y número de reagudizaciones mayores	Primarios: Tiempo hasta el primer “evento”, definido como BVAS de ≥6, un 1 o más en un ítem mayor del BVAS o uso de medicación prohibida, resultando en un fallo del tratamiento; y reagudizaciones, lo anterior pero a causa de la vasculitis. Secundarios: Porcentaje de pacientes en remisión en las semanas 48 y 76
Desenlaces de seguridad	AEs, SAEs y abandonos	SAEs	AEs, SAEs y abandonos	SAEs	AEs, SAEs y abandonos
Duración	27 meses	60 meses	18 meses	36 meses	76 semanas
Mecanismo	Anti-TNF	Anti-CD20	Anti-CD20	Anti-CD20	Anti-BAFF

resultados de la Figura 2 y demostrando no inferioridad respecto al control ($P < 0,001$), pero no superioridad ($P = 0,09$). Respecto a los desenlaces secundarios, la remisión permitiendo corticoides fue de 70 de 99 (70,7%) en el grupo con RTX y 61 de 98 (62,2%) en el grupo de CYC (NS); y los brotes (aumento del BVAS) fueron 13 en el primer grupo y 15 en el segundo, sin diferencias significativas.

El segundo estudio comparó el uso de RTX frente a CYC IV en vasculitis renal.⁹ Respecto a alcanzar la remisión (BVAS=0), se alcanzó en 25 de 33 (75,8%) en el grupo RTX y 9 de 11 (81,8%) en el CYC, sin diferencias significativas. Respecto a los objetivos secundarios, no se observaron diferencias en la mediana del tiempo que se tardó en conseguir la remisión (90 días en el primer grupo y 94 en el segundo), el cambio de BVAS en los primeros 3 meses ni en el cambio del FG (aumento de 19 a 39 en RTX frente a aumento de 12 a 27). Se decidió realizar un meta-análisis (Figura 3) para determinar si la remisión alcanzada en conjunto de ambos estudios podía llegar a ser superior, pero al igual que ocurría por separado, no fue significativo.

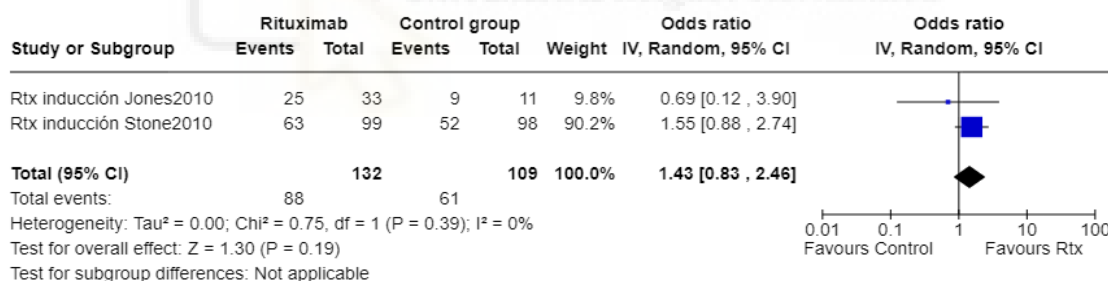


Figura 3: Meta-análisis de remisión conseguida con RTX en comparación con CYC^{8,9}

En el ensayo comparando Mepolizumab frente a placebo en pacientes con GEPA¹⁰, 32 no entraron en remisión (BVAS=0 con prednisona <5mg/d) en el grupo de Mepolizumab, 8 estuvieron menos de 12 semanas, 9 entre 12 y 24, 10 entre 24 y 36 y 9 más de 36, de 68 participantes mientras que con placebo estos números fueron 55, 8, 3, 0 y 2, respectivamente. La OR del sumatorio fue 5,91 (2,68–13,03). Además, 22 en el grupo Mepolizumab alcanzaron la remisión en la semana 36 y 48, mientras que solo 3 en el grupo placebo, con OR 16,74 (3,61–

77,56). Respecto a los desenlaces secundarios, los pacientes en remisión en la semana 24 que la mantienen hasta la 52 fueron 13 y 1 respectivamente, con OR 19,65 (2,30–167,93). Las reagudizaciones fueron de 38 y 56, con HR de 0,32 (0,21–0,50).

De los tres estudios con Avacopan, el primero es un estudio de no inferioridad en el que se comparó el uso del Avacopan 60 mg+20 mg de prednisona, Avacopan 60 mg y prednisona 60 mg.¹¹ Coniguieron la reducción del BVAS en al menos el 50% en 19 de 22 (86,4%), 17 de 21 (80,9%) y 14 de 20 (70%) respectivamente, mostrando no inferioridad de ambos grupos con Avacopan frente a corticoides.

En otro estudio se comparó Avacopan 20 mg diarios con Avacopan 60 mg diarios y placebo.¹² El principal resultado de eficacia fue el mismo que en el anterior, y llegaron a este hito 11 de 12 (91,7%), 12 de 15 (80%) y 11 de 13 (84,6%) respectivamente. También se evaluó si se llegaba a la remisión (BVAS de 0) tras las 12 semanas de estudio: 8 de 12 (66,7%), 7 de 15 (46,7%) y 7 de 13 (53,8%). El Avacopan de nuevo demostró no inferioridad. Para evaluar la superioridad de manera conjunta, se realizó un meta-análisis (Figura 4), cuyos resultados no fueron significativos.

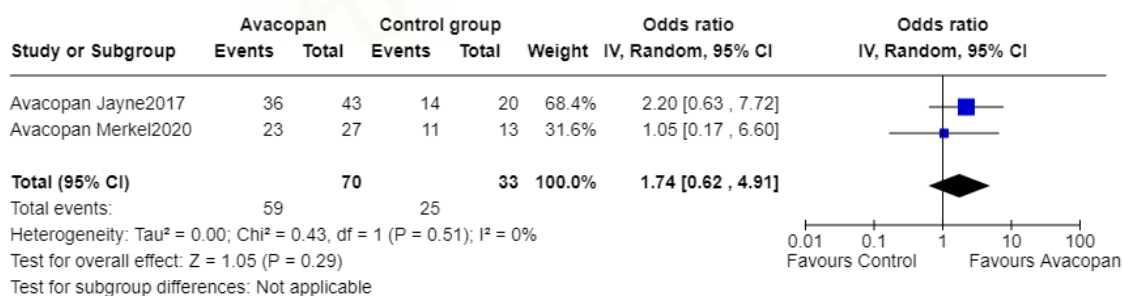


Figura 4: Meta-análisis de reducción del BVAS $\geq 50\%$ con Avacopan comparado con corticoides^{11,12}

En la última publicación de Avacopan, el único ensayo en fase III, se compararon 60 mg de Avacopan frente a 60 mg de Prednisona.¹³ La remisión (BVAS=0) en la semana 26 la alcanzaron 120 de 166 (72,3%) pacientes en el grupo de tratamiento y 115 de 164 (70,1%) en el grupo control, lo que nos da una diferencia de 3,4 (-6 a 12,8), con $P < 0,001$ para no-inferioridad y $P = 0,24$ para superioridad. En la semana 52, estaban en remisión 109 (65,7%) pacientes en el grupo con

Avacopan y 90 (54,9%) en el grupo con prednisona, con una diferencia de porcentaje de 12,5 (2,6 a 22,3), con $P=0,007$ para superioridad. La mejora del FG fue en semana 26 de 5,8 de media en el grupo de Avacopan y de 2,9 en el grupo de prednisona, con 2,9 (0,1 a 5,8); y en la semana 52 de 7,3 y 4,1 respectivamente, con diferencia de 3,2 (0,3 a 6,1).

Seguridad: En el primer ensayo sobre RTX⁸, se detectaron EAs en los 99 pacientes del grupo de tratamiento y en los 98 del grupo control. Respecto a los SAEs, a destacar 1 y 2 muertes; 3 y 10 leucopenias; 7 y 7 infecciones; 6 y 9 trombosis venosas; y 8 y 2 hospitalizaciones por tratamiento o enfermedad, respectivamente. Por último, respecto a los abandonos por EAs, se produjeron 6 en el grupo con RTX y 8 en el grupo con CYC. En el caso de los SAEs, se realizó un meta-análisis junto a los SAEs del ensayo anterior cuyos resultados se pueden observar en la *Figura 5*.

En el segundo ensayo de RTX⁹, hubo EAs en 25 de los 33 pacientes del grupo de tratamiento, y en 7 de los 11 pacientes en el grupo control.

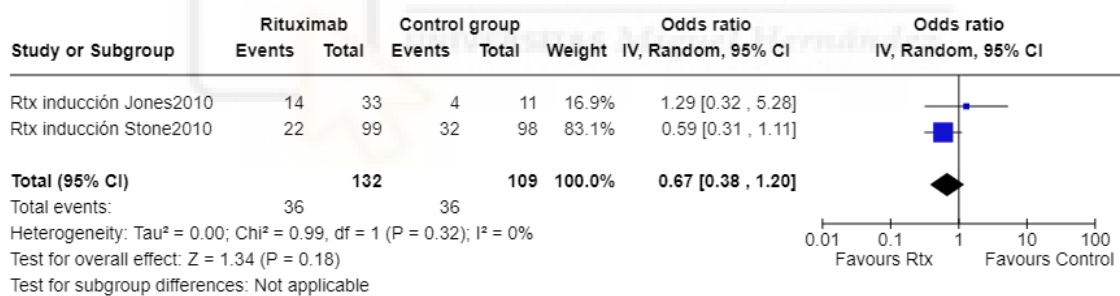


Figura 5: SAEs presentados en los ensayos que comparan RTX con CYC en inducción^{8,9}

El Mepolizumab¹⁰ mostró un número similar de pacientes con al menos un EA frente a placebo (66 de 68 frente a 64 de 68), pero un menor número de pacientes con al menos un SAE (12 pacientes frente a 18, teniendo 18 y 26 respectivamente).

Por último, en el caso de los ensayos de Avacopan, los EAs y los SAEs de los 3 ensayos que disponemos se pueden observar en la *Figura 6* y *Figura 7*, respectivamente. Respecto al primer ensayo¹¹, destacar que, entre los SAEs, hubo en todos los grupos 1 infección y 1 empeoramiento

de la vasculitis, por lo que podemos decir que fue muy parecido entre los 3 grupos. Solo hubo 1 abandono por EA, en el grupo de solo Avacopan, por hepatopatía.

En el segundo estudio de Avacopan¹², por el contrario, los SAEs que encontramos fueron diversos entre sí, encontrando distintos tipos de eventos dependiendo del grupo en el cual se encontraba el paciente. Y respecto a los abandonos, hubo 1 en el grupo de 20 mg de Avacopan, 3 en el de 60 mg y 2 en el control, todos por los EAs severos sufridos.

En el último ensayo sobre el Avacopan¹³, los SAEs que hubo a destacar fueron 8 y 22 amenazas de muerte; 2 y 4 muertes; y 18 y 36 relacionadas con empeoramiento de la vasculitis, por lo que se podría pensar que fuese una diferencia estadísticamente significativa, pero como bien se observa en la *Figura 7*, no fue así. Finalmente, se registraron 26 y 29 abandonos por EA, respectivamente.

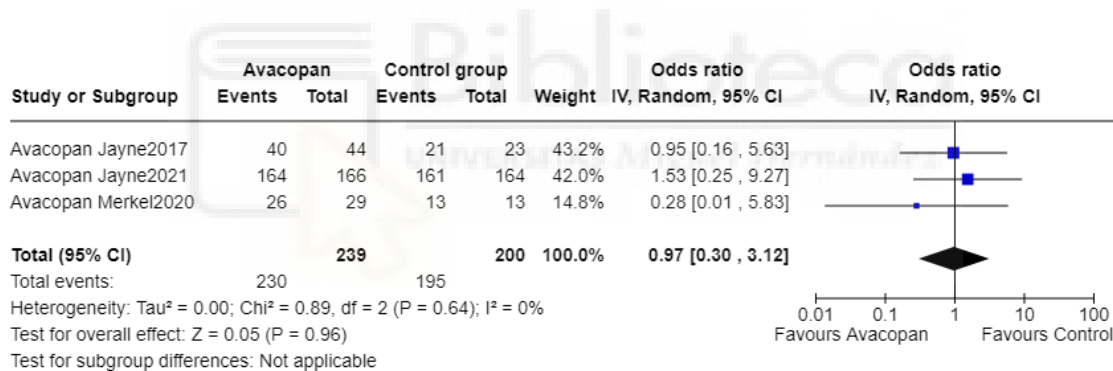


Figura 6: AEs presentados en los ensayos que comparan Avacopan con corticoides^{11, 12, 13}

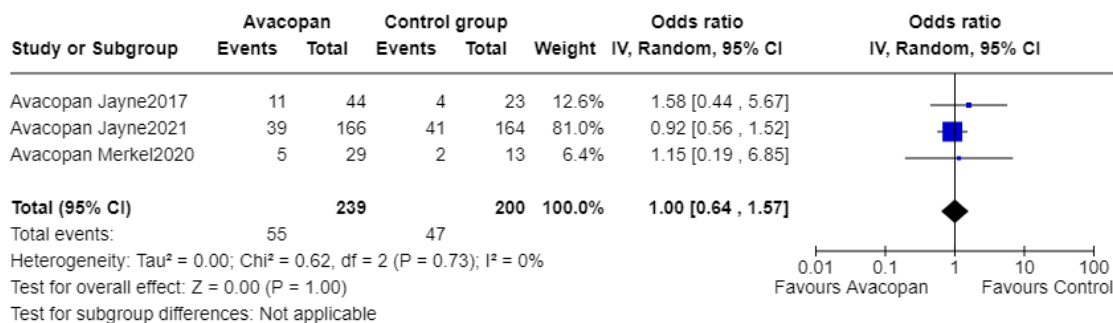


Figura 7: SAEs presentados en los ensayos que comparan Avacopan con corticoides^{11, 12, 13}

6.2 Ensayos en vasculitis ANCA en fase de mantenimiento

Resultados de eficacia: Un estudio de mantenimiento comparó Etanercept con placebo¹⁴, en cuanto al mantenimiento de la remisión (BVAS=0) a los 6 meses; la mantuvieron 62 de 89 (69,7%) con Etanercept y 64 de 85 (75,3%) en el grupo control (Hazard Ratio 0,86 (0,60–1,22)). Respecto a los desenlaces secundarios, la baja actividad (BVAS<3) la presentaron 77 de 89 (86,5%) y 77 de 85 (90,6%) respectivamente (NS) y en cuanto al empeoramiento (aumento de BVAS), ocurrió en 107 en el grupo Etanercept y 116 en el grupo placebo (Hazard Ratio 0,89 (0,62–1,28)).

Cuatro publicaciones (tres estudios) evaluaron el RTX para el mantenimiento. Un estudio comparó - sin enmascaramiento - el RTX frente a AZA^{15, 16}, y evaluó el número de pacientes con una reagudización mayor (BVAS>0 y afectación de un órgano importante o una situación de amenaza para la vida). Esta reagudización apareció en 3 de 57 (5,3%) en el grupo de RTX y 17 de 58 (29,3%) en AZA a los 28 meses¹⁵ (HR de 6,61 (1,56–27,96)); y en 16 de 57 (28,1%) frente a 30 de 58 (51,7%) a los 60 meses¹⁶, (HR 2,51 (1,35-4,69)). A los 28 meses¹⁵ el número de pacientes con reagudización menor (BVAS>0 sin la amenaza para la vida) no fue diferente entre grupos: 6 (10,5%) en el grupo de tratamiento y 9 (15,5%) en el grupo control. A los 60 meses¹⁶ más pacientes con AZA mostraron cualquier tipo de reagudización que con RTX: 24 (42,1%) frente a 37 (63,8%) con una HR de 2,11 (1,19-3,73).

Otro estudio comparó RTX frente a placebo respecto al número de pacientes que mantuvieron la remisión (BVAS<0)¹⁷: 48 de 50 (96%) en el grupo de tratamiento y 35 de 47 (74,5%) en el control (HR de 7,5 (1,67-33,7)). El RTX también mostró un menor número de pacientes con reagudización mayor (BVAS=0 más amenaza para la vida), habiendo 0 en el grupo de tratamiento y 6 (12,8%) en el control (P=0,009), aunque no con reagudización menor (BVAS>0 sin amenaza para la vida), que ocurrieron 2 (4%) en el grupo de RTX y 6 (12,8%) en el placebo (NS).

El último ensayo comparó RTX con AZA sin enmascaramiento¹⁸. El desenlace principal fue el tiempo hasta la reagudización en cualquier momento del estudio (aumento de al menos un

punto en el BVAS o el WG) . Se observó un menor número de pacientes sin reagudizaciones al acabar el tratamiento en el grupo RTX (67 frente a 49) y a las 44 semanas (16 frente a 8), con Hazard Ratio 0,35 (0,18-0,66) y 0,45(0,26-0,78) respectivamente, y con un combinado en todo el estudio con HR 0,41 (0,27-0,61). También se observó un menor número de reagudizaciones mayores: 11 en el grupo de tratamiento y 28 en el grupo control, con una HR de 0,36 (0,18 a 0,73).

En último lugar tenemos el ensayo que comparó el Belimumab frente a placebo¹⁹. El desenlace principal fue el tiempo hasta el primer “evento” (BVAS \geq 6, un 1 o más en un ítem mayor del BVAS o uso de medicación prohibida, resultando en un fallo del tratamiento), cuya mediana fue de 162 días (rango de 1 a 371) para el Belimumab y de 95 (rango de 15 a 789 días) para el placebo. Hubo 10 eventos en 53 pacientes en el grupo de tratamiento, mientras que hubo 11 en 52 en el grupo control, con una HR de 1,07 (0,44–2,59). Como el fallo podía no ser por la vasculitis, se introdujo también la posibilidad de reagudización, habiendo 6 (11,3%) en el grupo de tratamiento y 8 (15,4%) en el control, con HR de 0,88 (0,29–2,65). Entre los secundarios encontramos el porcentaje de remisión en las semanas 48 y 76; en semana 48 el 97,4% del grupo de tratamiento estaba en remisión y el 100% del control, y en la semana 78 el 100% y 96,3%, respectivamente.

Seguridad: Comenzando por el ensayo del Etanercept¹⁴, 50 pacientes de los 89 del grupo de tratamiento tuvieron un SAE y 52 de los 92 del grupo control. A destacar, de manera muy negativa, las 6 neoplasias sólidas que ocurrieron en el grupo del Etanercept (P=0,01).

En el primer ensayo de RTX frente a AZA, en los primeros 28 meses¹⁵, hubo 25 pacientes (de 57) con AE graves en el grupo de RTX y 44 en 25 (de 58) en el grupo de AZA. Tras ello, hasta los 60 meses¹⁶, hubo 15 pacientes afectados en el grupo de RTX y 16 en el grupo de AZA, principalmente tratándose de infecciones en ambos grupos.

En el segundo ensayo de RTX frente a placebo¹⁷, el único que evaluó EA y no solamente SAEs, hubo 46 pacientes de 50 en el grupo de tratamiento con al menos un EA, y 44 de 47 en el control. Respecto a los graves, hubo en 12 y 14, y fueron principalmente infecciones en ambos grupos. Los abandonos por EA fueron 4 y 1 respectivamente.

En el último ensayo de RTX frente a AZA¹⁸, existieron SAEs en 37 pacientes (de 85) en el grupo de tratamiento y en 48 (de 85) en el grupo control. De estos, destacan 15 y 19 infecciones, e hipogammaglobulinemia con IgG<3 g/L en 8 y 6, y <5 g/L en 36 y 26 respectivamente.

Por último, en el ensayo que evaluaba Belimumab¹⁹, 49 de 53 pacientes presentaron un EA en el grupo de Belimumab y 43 de 52 pacientes en el placebo. Los SAEs se dieron en 11 y 7 respectivamente, destacando 4 pacientes con malignidades en el grupo de tratamiento. Finalmente, hubo 9 y 7 abandonos respectivamente.

7. Discusión

Esta revisión sistemática ha resultado útil para discernir cuáles de los fármacos biológicos o terapias avanzadas disponibles a día de hoy pueden ser útiles en el tratamiento de las vasculitis ANCA+. También muestra por qué algunos de estos fármacos, como es el caso del RTX, ya están indicados para el tratamiento en distintas fases de la enfermedad, y por qué otros se desaconsejan o no están indicados.

El primer fármaco evaluado fue el Etanercept¹⁴, cuyo uso fue totalmente descartado, ni siquiera llegando a acabar el ensayo que lo comparaba con el placebo. Esto se debió a que no demostró en ningún momento ser superior en términos de eficacia, pero sí demostró de manera estadísticamente significativa asociarse a la aparición de las neoplasias sólidas que pudieron observarse en el grupo tratado con Etanercept.

En el caso del RTX, este demostró que en fases de inducción no es inferior a la CYC de manera estadísticamente significativa, con unos datos de seguridad muy similares entre ambos

compuestos, solamente variando el tipo de reacción adversa ocasionada.^{8,9} La experiencia en práctica clínica sugiere que el perfil de seguridad de RTX es mejor que CYC a medio plazo. Por otro lado, no demostró ser superior en términos de eficacia, con unos datos tanto clínica como estadísticamente muy similares entre el grupo tratado con RTX y CYC. Por otro lado, sí demostró ser claramente superior a la AZA y al placebo en el mantenimiento de la remisión,^{15, 16, 17, 18} pues resultó ser superior en términos de eficacia frente a ambos en todos los estudios realizados, con unos datos de seguridad muy parecidos entre grupos, incluso pareciendo más común sufrir un SAE en el grupo tratado con AZA. Es por ello que el RTX se considera una alternativa útil a la CYC en el caso de la inducción de la remisión, pero es sobre todo interesante en el caso del mantenimiento de la GPA y la PAM.

Otro fármaco evaluado, este en concreto en la GEPA, fue el Mepolizumab¹⁰, cuyos resultados superiores en eficacia frente a placebo, con un número de EAs similar, lo hacen un fármaco muy interesante en la GEPA. Para esta enfermedad no tenemos otro tratamiento ya que el RTX solo ha sido aprobado para su uso en GPA y PAM. No obstante, posteriormente a realizar la búsqueda de artículos, se ha publicado un ensayo que comparó el Benralizumab con el Mepolizumab en la GEPA²⁰, abriendo nuevas posibilidades a esta vasculitis, la menos común de las ANCA+.

Respecto al Belimumab¹⁹, los resultados observados en el ensayo realizado en 2017 no fueron muy alentadores para su uso en las vasculitis, ya que en ningún momento se demostró superior en su uso combinado con otros inmunosupresores al placebo con inmunosupresores, con datos de seguridad similares, pero clínicamente algo peores en el grupo de Belimumab, destacando 4 neoplasias sólidas.

Por último, el Avacopan^{11, 12, 13} demostró en términos de eficacia no inferioridad respecto a los glucocorticoides, incluso demostrando superioridad en mantener la remisión en semana 52 tras haberla inducido y sin una nueva terapia considerada de mantenimiento. Respecto a la seguridad, ambos grupos presentaron resultados parecidos. Dados los efectos adversos

conocidos de los glucocorticoides a largo plazo, el Avacopan constituye una buena opción para poder sustituir a los corticoides en determinadas situaciones, aunque algún estudio más es necesario para evaluar su verdadera utilidad.

8. Conclusiones

- El Rituximab en las vasculitis ANCA+ ha demostrado tener una eficacia no-inferior frente a Ciclofosfamida en la inducción y superior a Azatioprina y placebo en el mantenimiento.
- El Mepolizumab ha demostrado ser más eficaz que placebo en la inducción de pacientes con Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis (GEPA); es la primera terapia avanzada aprobada para la GEPA.
- El Avacopan ha demostrado ser no-inferior frente a dosis altas de glucocorticoides en la inducción de la remisión en pacientes con vasculitis ANCA+, por lo que puede llegar a ser una muy buena opción como sustitución a los corticoides para la inducción de la remisión junto con otra terapia concomitante como pueden ser la Ciclofosfamida o el Rituximab.
- EL Rituximab, el Mepolizumab y el Avacopan no han mostrado diferencias en la tasa de eventos adversos y eventos adversos serios.
- El Etanercept y el Belimumab no han demostrado ser eficaces ni seguros (en el caso del etanercept) en las vasculitis ANCA+.

9. Bibliografía

1. Ara del Rey J. Tratamiento de las vasculitis ANCA positivas. NefroPlus [Internet]. Mayo de 2010;3(1):28-38. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-tratamiento-vasculitis-anca-positivas-articulo-X1888970010000580>
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Medicamentos biológicos | AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-biologicos/>.

3. Information and Resources about Cancer: Breast, Colon, Lung, Prostate, Skin | American Cancer Society [Internet]. Terapia dirigida. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/como-sobrellevar-el-cancer/tipos-de-tratamiento/terapia-dirigida.html>
4. Vasculitis UK [Internet]. What is ANCA? - Vasculitis UK. Disponible en: <https://www.vasculitis.org.uk/about-vasculitis/what-is-anca>
5. Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa I, Erausquin Arruabarrena C. Tratamiento de las vasculitis sistémicas asociadas a ANCA. Reumatol Clin [Internet]. Mayo de 2010;6(3):161-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2009.01.009>
6. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Diccionario de cáncer del NCI. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/terapia-de-induccion-de-la-remision>
7. Adacyte [Internet]. ¿Qué significa la remisión de enfermedades inflamatorias? – Adacyte. Disponible en: <https://www.adacyte.com/es/que-significa-la-remision-de-enfermedades-inflamatorias/>.
8. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, Webber L, Ding L, Sejismundo LP, Mieras K, Weitzenkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh KA, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Specks U. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. New Engl J Med [Internet]. 15 de julio de 2010;363(3):221-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa0909905>
9. Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, Savage CO, Segelmark M, Tesar V, van Paassen P, Walsh D, Walsh M, Westman K, Jayne DR. Rituximab versus

cyclophosphamide in anca-associated renal vasculitis. *New Engl J Med* [Internet]. 15 de julio de 2010;363(3):211-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa0909169>

10. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, Merkel PA, Moosig F, Specks U, Cid MC, Luqmani R, Brown J, Mallett S, Philipson R, Yancey SW, Steinfeld J, Weller PF, Gleich GJ. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *New Engl J Med* [Internet]. 18 de mayo de 2017;376(20):1921-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1702079>

11. Jayne DR, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, Burst V, Grundmann F, Jadoul M, Szombati I, Tesař V, Segelmark M, Potarca A, Schall TJ, Bekker P. Randomized trial of c5a receptor inhibitor avacopan in anca-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 11 de abril de 2017;28(9):2756-67. Disponible en: <https://doi.org/10.1681/asn.2016111179>

12. Merkel PA, Niles J, Jimenez R, Spiera RF, Rovin BH, Bomback A, Pagnoux C, Potarca A, Schall TJ, Bekker P, Girard L, Lin YC, Marder G, Murphy J, Shergy W, Charles Striebich C, Swarup A, Tumlin J. Adjunctive treatment with avacopan, an oral c5a receptor inhibitor, in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *ACR Open Rheumatol* [Internet]. 31 de octubre de 2020;2(11):662-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/acr2.11185>

13. Jayne DR, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. Avacopan for the treatment of anca-associated vasculitis. *New Engl J Med* [Internet]. 18 de febrero de 2021;384(7):599-609. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2023386>

14. Etanercept plus standard therapy for wegenger's granulomatosis. *New Engl J Med* [Internet]. 27 de enero de 2005;352(4):351-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa041884>

15. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, Maurier F, Decaux O, Ninet J, Gobert P, Quémeneur T, Blanchard-Delaunay C, Godmer P, Puéchal X, Carron PL, Hatron PY, Limal N, Hamidou M, Ducret M, Daugas E, Papo T, Bonnotte B, Mahr A, Ravaud P, Mouthon L.

Rituximab versus azathioprine for maintenance in anca-associated vasculitis. *New Engl J Med* [Internet]. 6 de noviembre de 2014;371(19):1771-80. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1404231>

16. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, Decaux O, Desmurs-Clavel H, Maurier F, Gobert P, Quémeneur T, Blanchard-Delaunay C, Bonnotte B, Carron PL, Daugas E, Ducret M, Godmer P, Hamidou M, Lidove O, Limal N, Puéchal X, Mouthon L, Ravaud P, Guillevin L. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 3 de mayo de 2018;77(8):1150-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212768>

17. Charles P, Perrodeau É, Samson M, Bonnotte B, Néel A, Agard C, Huart A, Karras A, Lifermann F, Godmer P, Cohen P, Hanrotel-Saliou C, Martin-Silva N, Pugnet G, Maurier F, Sibia J, Carron PL, Gobert P, Meaux-Ruault N, Le Gallou T, Vinzio S, Viillard JF, Hachulla E, Vinter C, Puéchal X, Terrier B, Ravaud P, Mouthon L, Guillevin L. Long-Term rituximab use to maintain remission of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Ann Intern Med* [Internet]. 4 de agosto de 2020;173(3):179-87. Disponible en: <https://doi.org/10.7326/m19-3827>

18. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Al-jayyousi R, Andrews J, Bruchfeld A, Camilleri B, Carette S, Cheung CK, Derebail V, Doulton T, Ferraro A, Forbess L, Fujimoto S, Furuta S, Gewurz-Singer O, Harper L, Ito-Ihara T, Khalidi N, Klocke R, Koenig C, Komagata Y, Langford C, Lanyon P, Luqmani R, McAlear C, Moreland LW, Mynard K, Nachman P, Pagnoux C, Peh CA, Pusey C, Ranganathan D, Rhee RL, Spiera R, Sreih AG, Tesar V, Walters G, Wroe C, Jayne D, Merkel PA. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 23 de marzo de 2023;82:937-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223559>

19. Jayne D, Blockmans D, Luqmani R, Moiseev S, Ji B, Green Y, Hall L, Roth D, Henderson RB, Merkel PA, Lozano JA, Becker H, Quiroz AC, Carette S, Carrillo-Vazquez S, Cid MC, D'Cruz D, Deodhar A, Flossman O, Garibotto G, Gesualdo L, Hall S, Hauser T, Hellmich B, Kidder D, Kimmel M, Little M, Majdan M, Maksimowicz-McKinnon K, Marder G, Matsievskaja G, Meneses AS, Molloy E, Mueller R, Neuwelt C, Ravelo J, Specks U, Tesar V, Walsh M. Efficacy and safety of belimumab and azathioprine for maintenance of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled study. *Arthritis Amp Rheumatol* [Internet]. 16 de abril de 2019;71(6):952-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/art.40802>
20. Wechsler ME, Nair P, Terrier B, Walz B, Bourdin A, Jayne DR, Jackson DJ, Roufosse F, Börjesson Sjö L, Fan Y, Jison M, McCrae C, Necander S, Shavit A, Walton C, Merkel PA. Benralizumab versus mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *New Engl J Med* [Internet]. 23 de febrero de 2024;390(10):911-921. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2311155>



10. Anexos

- Anexo 1: Formulario Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)

Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3)

Patient ID:

Date of birth:

Total score:

Assessor:

Date of assessment

Tick an item only if attributable to active vasculitis. If there are no abnormalities in a section, please tick 'None' for that organ-system.		If all abnormalities are due to persistent disease (active vasculitis which is not new/worse in the prior 4 weeks), tick the PERSISTENT box at the bottom right corner	
Is this the patient's first assessment?		Yes <input type="radio"/>	No <input type="radio"/>
None	Active disease	None	Active disease
1. General	<input type="radio"/>	6. Cardiovascular	<input type="radio"/>
Myalgia	<input type="radio"/>	Loss of pulses	<input type="radio"/>
Arthralgia / arthritis	<input type="radio"/>	Valvular heart disease	<input type="radio"/>
Fever $\geq 38^{\circ}$ C	<input type="radio"/>	Pericarditis	<input type="radio"/>
Weight loss ≥ 2 kg	<input type="radio"/>	Ischaemic cardiac pain	<input type="radio"/>
2. Cutaneous	<input type="radio"/>	Cardiomyopathy	<input type="radio"/>
Infarct	<input type="radio"/>	Congestive cardiac failure	<input type="radio"/>
Purpura	<input type="radio"/>	7. Abdominal	<input type="radio"/>
Ulcer	<input type="radio"/>	Peritonitis	<input type="radio"/>
Gangrene	<input type="radio"/>	Bloody diarrhoea	<input type="radio"/>
Other skin vasculitis	<input type="radio"/>	Ischaemic abdominal pain	<input type="radio"/>
3. Mucous membranes / eyes	<input type="radio"/>	8. Renal	<input type="radio"/>
Mouth ulcers	<input type="radio"/>	Hypertension	<input type="radio"/>
Genital ulcers	<input type="radio"/>	Proteinuria $>1+$	<input type="radio"/>
Adnexal inflammation	<input type="radio"/>	Haematuria ≥ 10 RBCs/hpf	<input type="radio"/>
Significant proptosis	<input type="radio"/>	Serum creatinine 125-249 $\mu\text{mol/L}^*$	<input type="radio"/>
Scleritis / Episcleritis	<input type="radio"/>	Serum creatinine 250-499 $\mu\text{mol/L}^*$	<input type="radio"/>
Conjunctivitis / Blepharitis / Keratitis	<input type="radio"/>	Serum creatinine ≥ 500 $\mu\text{mol/L}^*$	<input type="radio"/>
Blurred vision	<input type="radio"/>	Rise in serum creatinine $>30\%$ or fall in creatinine clearance $>25\%$	<input type="radio"/>
Sudden visual loss	<input type="radio"/>	*Can only be scored on the first assessment	
Uveitis	<input type="radio"/>	9. Nervous system	<input type="radio"/>
Retinal changes (vasculitis / thrombosis / exudate / haemorrhage)	<input type="radio"/>	Headache	<input type="radio"/>
4. ENT	<input type="radio"/>	Meningitis	<input type="radio"/>
Bloody nasal discharge / crusts / ulcers / granulomata	<input type="radio"/>	Organic confusion	<input type="radio"/>
Paranasal sinus involvement	<input type="radio"/>	Seizures (not hypertensive)	<input type="radio"/>
Subglottic stenosis	<input type="radio"/>	Cerebrovascular accident	<input type="radio"/>
Conductive hearing loss	<input type="radio"/>	Spinal cord lesion	<input type="radio"/>
Sensorineural hearing loss	<input type="radio"/>	Cranial nerve palsy	<input type="radio"/>
5. Chest	<input type="radio"/>	Sensory peripheral neuropathy	<input type="radio"/>
Wheeze	<input type="radio"/>	Mononeuritis multiplex	<input type="radio"/>
Nodules or cavities	<input type="radio"/>	10. Other	<input type="radio"/>
Pleural effusion / pleurisy	<input type="radio"/>	a.	<input type="radio"/>
Infiltrate	<input type="radio"/>	b.	<input type="radio"/>
Endobronchial involvement	<input type="radio"/>	c.	<input type="radio"/>
Massive haemoptysis / alveolar haemorrhage	<input type="radio"/>	d.	<input type="radio"/>
Respiratory failure	<input type="radio"/>	PERSISTENT DISEASE ONLY:	
		(Tick here if all the abnormalities are due to persistent disease)	<input type="checkbox"/>

Antibody-Associated Vasculitis[MeSH Terms])) AND (((((((((randomized controlled trial [pt]) OR (controlled clinical trial [pt])) OR (randomized [tiab])) OR (placebo [tiab])) OR (drug therapy [sh])) OR (randomly [tiab])) OR (trial [tiab])) OR (groups [tiab])) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))

- **Anexo 3: Cochrane RoB tool 1**

AUB KQ1 Risk of Bias Assessment (Reference ID #)

Outcome:

Domain	Description	High Risk of Bias	Low Risk of Bias	Unclear Risk of Bias	Reviewer Assessment	Reviewer Comments
Performance bias Blinding (participants and personnel)	Described all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provided any information relating to whether the intended blinding was effective.	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study.	Blinding was likely effective.	Not described in sufficient detail	High Low Unclear	
Detection bias Blinding (outcome assessment)	Described all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowledge of which intervention a participant received. Provided any information relating to whether the intended blinding was effective.	Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors.	Blinding was likely effective.	Not described in sufficient detail	High Low Unclear	
Attrition bias Incomplete outcome data	Described the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. Stated whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported.	Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data.	Handling of incomplete outcome data was complete and unlikely to have produced bias	Insufficient reporting of attrition/exclusions to permit judgment (e.g., number randomized not stated, no reasons for missing data provided)	High Low Unclear	

Selection bias Random sequence generation	Described the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomized sequence	Random sequence generation method should produce comparable groups	Not described in sufficient detail	High Low Unclear
Selection bias Allocation concealment	Described the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen before or during enrollment	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment	Intervention allocations likely could not have been foreseen in before or during enrollment	Not described in sufficient detail	High Low Unclear
Reporting bias Selective reporting	Stated how the possibility of selective outcome reporting was examined by the authors and what was found	Reporting bias due to selective outcome reporting	Selective outcome reporting bias not detected	Insufficient information to permit judgment†	High Low Unclear
Other bias Other sources of bias	Any important concerns about bias not addressed above*	Bias due to problems not covered elsewhere in the table	No other bias detected	There may be a risk of bias, but there is either insufficient information to assess whether an important risk of bias exists or insufficient rationale or evidence that an identified problem will introduce bias	High Low Unclear

* If particular questions/entries were pre-specified in the study's protocol, responses should be provided for each question/entry.

† It is likely that the majority of studies will fall into this category.

Assess each main or class of outcomes for each of the following. Indicate the specific outcome.