

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-443/V1/08052026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de obinutuzumab (Gazyvaro®) en combinación con micofenolato de mofetilo para el tratamiento de pacientes adultos con nefritis lúpica activa de clase III o IV, con o sin clase V concomitante

Fecha de publicación: 08 de mayo de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

1.- Introducción	1
2.- Datos sobre la autorización	3
3.- Discusión (1,36)	3
4.- Conclusión	17
5.- Grupo de expertos.....	19
6.- Referencias.....	20

1.- Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica. La nefritis lúpica (NL) constituye la manifestación grave más frecuente del LES y puede tener un curso potencialmente mortal, afectando hasta al 50 % de los pacientes adultos con esta enfermedad (1,2,3,4).

La NL abarca un amplio espectro de lesiones vasculares, glomerulares y tubulointersticiales. La clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS) (5) establece seis clases (I–VI), que se utilizan para guiar el tratamiento y determinar el pronóstico de la enfermedad. Las clases III y IV se consideran las de mayor gravedad, siendo la clase IV generalmente la más prevalente y la asociada con el riesgo más alto de progresión a enfermedad renal terminal (ERT) (6). La clase V puede presentarse de manera aislada o concomitante con las clases III y IV, y se caracteriza por la presencia de depósitos de inmunocomplejos, la frecuente pérdida de podocitos y la aparición de proteinuria de rango nefrótico (7).

Las manifestaciones de la NL abarcan desde proteinuria mínima y hematuria microscópica asintomática hasta proteinuria de rango nefrótico acompañada de hipertensión grave, edema periférico e insuficiencia renal. La evolución típica de la NL se caracteriza por episodios de actividad inflamatoria intercalados con periodos de quiescencia (8). Cada reagudización y la actividad persistente de la enfermedad renal conllevan una pérdida acumulativa de nefronas y un deterioro progresivo de la función renal, lo que convierte a la NL en un factor de riesgo significativo para la progresión a ERT y para la mortalidad (1,9). Se estima que entre el 10 % y el 30 % de los pacientes con NL desarrollan ERT dentro de los diez años posteriores al diagnóstico (10,11).

Los pacientes con NL presentan un riesgo de mortalidad aproximadamente seis veces mayor que la población general, mientras que aquellos que desarrollan ERT pueden experimentar un riesgo hasta veintiséis veces superior (9,12,13,14,15). La supervivencia a diez años aumenta significativamente, del 46 % al 95 %, cuando se logra la remisión completa de la NL (16), y las reducciones de la proteinuria a niveles inferiores a 0,5–0,7 g/24 h se asocian con mejoras en la supervivencia renal (17).

La prevalencia de la NL en Europa se ha estimado entre 0,4 y 1,4 casos por cada 10.000 habitantes, según estudios realizados en el Reino Unido, Noruega y Dinamarca (18,19,20). La prevalencia del LES y la probabilidad de desarrollar NL varían considerablemente entre regiones geográficas y grupos étnicos (8). Los pacientes de raza negra y de etnia hispana con LES tienden a desarrollar NL de manera más temprana y presentan un pronóstico peor que los pacientes de raza blanca, incluyendo mayor riesgo de mortalidad y de progresión a ERT (11,21,22). Además, la NL es hasta 15 veces más frecuente en mujeres (11,18).

Los objetivos principales en el tratamiento de la NL son garantizar la supervivencia del paciente, preservar a largo plazo la función renal, prevenir los brotes de la enfermedad, minimizar la toxicidad asociada al tratamiento y mejorar la calidad de vida relacionada con la enfermedad. Las guías de práctica clínica destacan también, a corto plazo, la importancia de lograr una reducción rápida y precoz de la proteinuria, idealmente dentro de los primeros 3–6 meses, como un factor clave para prevenir la progresión del daño renal irreversible y mejorar los resultados a largo plazo. Asimismo, tanto las recomendaciones ACR 2024 como EULAR 2025 señalan que la respuesta renal completa debería alcanzarse preferentemente entre los 6 y 12 meses desde el inicio del tratamiento, aunque en algunos pacientes puede requerirse un periodo de seguimiento más prolongado. (23).

El abordaje terapéutico de la NL se fundamenta en el uso de fármacos inmunosupresores, en el contexto de una estrategia integral que incluye medidas de nefroprotección. El tratamiento estándar habitual comprende terapia nefroprotectora con bloqueantes del sistema renina-angiotensina y/o antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, según proceda.

La hidroxiclороquina se recomienda en todos los pacientes, salvo contraindicación, y se asocia habitualmente a glucocorticoides y a otros inmunosupresores, como micofenolato de mofetilo (MMF), ciclofosfamida o azatioprina. En determinados casos, pueden emplearse fármacos biológicos, como rituximab usado fuera de indicación.

Los inhibidores de la calcineurina (CNI), en combinación con otros inmunosupresores, son alternativas terapéuticas en pacientes con enfermedad activa (23, 24). En determinadas situaciones también pueden utilizarse solo en combinación con glucocorticoides (23, 24).

El MMF, la ciclofosfamida y la azatioprina constituyen terapias estándar para pacientes con NL en Europa; sin embargo, no están autorizadas específicamente para esta indicación. A pesar de ello, son recomendadas por la Guía de Práctica Clínica KDIGO 2024 para el manejo de la nefritis lúpica. Desafortunadamente, estas terapias establecidas (corticosteroides en combinación con MMF, ciclofosfamida o azatioprina) se asocian con toxicidades significativas, las cuales contribuyen de manera importante a la morbilidad asociada con la nefritis lúpica (23,24,25,26,27,28,29,30,31).

Belimumab fue autorizado en la Unión Europea en 2021, en combinación con el tratamiento inmunosupresor de base, para el tratamiento de pacientes adultos con NL activa (32).

Voclosporina fue autorizado en la Unión Europea en 2022 para el tratamiento de pacientes adultos con NL activa de clase III, IV o V (incluidas las clases mixtas III/V y IV/V) en combinación con MMF (33).

Tradicionalmente, el manejo terapéutico de la NL distinguía de forma clara entre una fase de inducción y una fase de mantenimiento. No obstante, en la práctica clínica actual esta diferenciación es objeto de revisión, y los tratamientos inmunosupresores tienden a emplearse de forma continuada a lo largo de ambas fases, en función de la respuesta clínica y la evolución del paciente (34).

Los regímenes terapéuticos estándar empleados en la actualidad ejercen un efecto inmunosupresor amplio sobre la respuesta inflamatoria amplia y se pueden asociar a toxicidades relevantes, en particular los glucocorticoides a dosis moderadas-altas a largo plazo. En este contexto, existe una necesidad no cubierta de disponer de alternativas terapéuticas más dirigidas y con un perfil de seguridad más favorable.

Aunque los tratamientos disponibles han reducido la morbimortalidad de la NL, hasta el 50% de los pacientes no consiguen un control completo de la enfermedad y evolucionan hacia una afectación renal terminal (35). Los regímenes de tratamiento estándar que se utilizan habitualmente actúan sobre la inflamación de forma genérica, con conocida toxicidad a largo plazo.

Obinutuzumab, en combinación con MMF, ha sido autorizado en la Unión Europea a finales de 2025 para el tratamiento de la NL, incorporándose al arsenal terapéutico disponible en esta indicación (36).

2.- Datos sobre la autorización

En base al Reglamento (CE) N.º 726/2004, la Comisión Europea, con fecha 04/12/2025 ha adoptado una Decisión para la autorización de obinutuzumab en combinación con micofenolato de mofetilo (MMF), para el tratamiento de pacientes adultos con nefritis lúpica (NL) activa de clase III o IV, con o sin clase V concomitante, reflejando las conclusiones científicas adoptadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Los datos de referencia para la evaluación de este IPT proceden de la Ficha Técnica (FT) y el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) del medicamento Gazyvaro, publicados en la web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (1,36).

3.- Discusión (1,36)

Los datos de eficacia y seguridad de obinutuzumab en combinación con MMF para el tratamiento de pacientes adultos con NL activa de clase III o IV (con o sin clase V concomitante) provienen del estudio REGENCY. Este es un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado con grupos paralelos y una duración de tratamiento ciego de 76 semanas (37,38).

La aleatorización inicial se realizó en una proporción 1:1 entre el brazo de obinutuzumab y el de placebo, ambos añadidos al tratamiento estándar (standard of care, SoC). Posteriormente, los pacientes del brazo de obinutuzumab fueron re-aleatorizados (1:1) a dos regímenes distintos con dosis fijas de 1000 mg IV:

- Régimen 2-2-2: Infusiones en el Día 1 y las semanas 2, 24, 26, 50 y 52.
- Régimen 2-2-1: Infusiones en el Día 1 y las semanas 2, 24, 26 y 52 (placebo en la semana 50 para mantener el enmascaramiento).

La estratificación se basó en la región geográfica y la raza (negra u otra) para controlar la variabilidad en la respuesta. Aquellos con respuesta adecuada en la semana 76 pudieron continuar en una fase de extensión con infusiones cada 6 meses a partir de la semana 80.

El diseño se ajustó estrictamente a la guía de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis EMA/CHMP/51230/2013 (39). El SoC para todos los participantes consistió en:

- MMF: Ajustado a una dosis objetivo de 2,0 a 2,5 g/día.
- Corticosteroides: Metilprednisolona IV inicial seguida de prednisona oral, con un protocolo de reducción progresiva obligatorio hasta alcanzar los 5 mg/día en la semana 24.

Este protocolo de reducción de corticosteroides minimiza el sesgo que dosis elevadas de esteroides podrían causar en la interpretación de la eficacia del fármaco en investigación (37).

La variable principal fue la Respuesta Renal Completa (CRR) en la semana 76, definida como una variable compuesta que requiere:

- Cociente proteína/creatinina en orina de 24 horas (UPCR) < 0,5 g/g, como medida de reducción de la proteinuria.
- Tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) $\geq$ 85% del valor basal, calculada mediante la ecuación CKD-EPI, con el fin de confirmar la preservación o recuperación de la función renal respecto al inicio.
- Ausencia de acontecimientos intercurrentes, definidos como la no administración de tratamiento de rescate, ausencia de fracaso terapéutico, no fallecimiento y no abandono prematuro del estudio antes de la semana 76.

Las determinaciones de proteinuria y creatinina sérica se realizaron mediante análisis centralizados en laboratorio.

La utilización de una variable compuesta de CRR es coherente con las recomendaciones metodológicas de la EMA para el desarrollo clínico en NL (guía EMA), que priorizan la evaluación conjunta del control de la actividad renal y la preservación de la función renal (39).

Aunque la guía de la EMA recomienda incluir el sedimento urinario, el estudio REGENCY no lo evaluó dentro de la variable compuesta CRR. No obstante, la proteinuria y la TFGe se consideran marcadores más objetivos y reproducibles para la evaluación a medio plazo.

Entre las variables secundarias clave se incluyó la proporción de pacientes que alcanzaron una CRR en la semana 76 con reducción exitosa de prednisona, definida como el logro de la CRR manteniendo una dosis de prednisona $\leq$ 7,5 mg/día entre las semanas 64 y 76. Esta variable permite valorar la posible capacidad del tratamiento para reducir la exposición acumulada a corticosteroides.

Asimismo, se evaluó la reducción de la proteinuria en la semana 76, definida como un UPCR < 0,8 g/g en ausencia de eventos intercurrentes, con el objetivo de analizar el efecto del tratamiento sobre la reducción de la proteinuria como marcador de actividad renal.

Se analizó también el cambio medio en la TFGe desde el valor basal hasta la semana 76, lo que permite una evaluación continua de la evolución de la función renal y la detección de variaciones que podrían no quedar reflejadas en una variable dicotómica como la CRR.

Otra variable relevante fue la incidencia de muerte o eventos renales indicativos de no respuesta o fracaso terapéutico hasta la semana 76, incluyendo fracaso terapéutico o empeoramiento confirmado de la proteinuria o de la TFGe, con el fin de valorar la prevención de acontecimientos renales adversos graves.

El estudio pivotal REGENCY alcanzó su objetivo principal al demostrar una superioridad estadísticamente significativa de obinutuzumab en combinación con MMF frente a placebo. En el análisis de la variable principal, la proporción de pacientes que alcanzó la CRR a la semana 76 fue del 46,4% en el grupo de obinutuzumab frente al 33,1% en el grupo control, lo que supone una diferencia ajustada del 13,40% con un IC95%: 1,95 a 24,84; $p = 0,0232$.

En el contexto de una enfermedad en la que una proporción relevante de pacientes progresa a enfermedad renal crónica avanzada o ERT como consecuencia de respuestas incompletas o recaídas, este incremento en la tasa de remisión puede considerarse clínicamente relevante, al aumentar de forma significativa la probabilidad de alcanzar un control renal completo bajo tratamiento.

Estos resultados se complementan con otro aspecto clínicamente relevante que es la capacidad de reducción de la exposición a corticosteroides. En el estudio, una mayor proporción de pacientes tratados con obinutuzumab alcanzó la CRR manteniendo dosis de prednisona $\leq$ 7,5 mg/día entre las semanas 64 y 76, alcanzada por el 42,7% de los pacientes tratados con obinutuzumab frente al 30,9% en el brazo placebo, con una diferencia del 11,88%; IC95%: 0,57 a 23,18; $p =$

0,0421; lo que respalda su potencial contribución a estrategias terapéuticas orientadas a minimizar la toxicidad asociada al uso prolongado de esteroides, en línea con las recomendaciones actuales de práctica clínica.

En cuanto a otros parámetros de eficacia, se observó una superioridad numérica favorable en la reducción de la proteinuria (UPCR < 0,8 g/g) en la semana 76, con un 55,6% para obinutuzumab frente al 41,9% para placebo, con una diferencia del 13,68%; IC95%: 2,01 a 25,36; valor de $p = 0,0227$. Desde la perspectiva de las guías de práctica clínica vigentes, los objetivos terapéuticos en nefritis lúpica priorizan alcanzar valores de proteinuria más bajos (UPCR < 0,5–0,7 g/g) en un horizonte temporal aproximado de 12 meses (23, 24, 42). En este contexto, ni el umbral de reducción de la proteinuria utilizado en el estudio REGENCY (UPCR < 0,8 g/g) ni su evaluación a la semana 76 se alinean plenamente con los objetivos recomendados.

En relación con la preservación de la función renal a medio plazo, los resultados del estudio pivotal REGENCY muestran un escenario complejo que requiere una interpretación cautelosa. Aunque obinutuzumab demostró una superioridad clara en la consecución de la CRR, el análisis del cambio medio en la TFGe desde el valor basal hasta la semana 76 no alcanzó la significancia estadística, con un valor de $p = 0,1842$. Específicamente, el grupo de obinutuzumab presentó un incremento numérico de 2,31 mL/min/1,73 m² frente a una pérdida de -1,54 mL/min/1,73 m² en el grupo placebo, lo que resulta en una diferencia ajustada de 3,84 mL/min/1,73 m² (IC95%: -1,83 a 9,51), estas diferencias podrían considerarse clínicamente significativas junto con lo observado respecto a la consecución de la CRR.

Respecto a la incidencia de muerte o eventos renales indicativos de no respuesta o fracaso terapéutico hasta la semana 76, el grupo de obinutuzumab registró un 18,9% frente al 35,6% del placebo, con una diferencia de -16,83% (IC95%: -27,42 a -6,23); $p = 0,0026$, no se consideró estadísticamente significativo por jerarquía del análisis de las variables del estudio.

Asimismo, la evaluación de la variable principal (CRR) en la semana 76, en lugar de a las 52 semanas como en otros desarrollos clínicos en esta indicación, aporta una mayor solidez a la estimación del efecto terapéutico al permitir valorar la sostenibilidad de la respuesta y la estabilidad de la función renal durante un periodo más prolongado bajo condiciones de tratamiento controlado.

En conjunto, los resultados disponibles indican que obinutuzumab ha mostrado superioridad frente al estándar de tratamiento en la variable principal de respuesta renal en pacientes con NL proliferativa (clases III/IV), particularmente en un contexto de necesidad médica persistente asociada al riesgo de progresión renal y recaída, al proporcionar una mayor probabilidad de CRR y una preservación más favorable de la función renal en comparación con el tratamiento estándar.

En relación con la población de estudio, la guía de la EMA establece como criterio metodológico la confirmación diagnóstica mediante biopsia renal, clasificada según el sistema ISN/RPS, realizada preferiblemente en los seis meses previos a la inclusión. Asimismo, recomienda la inclusión de pacientes con NL proliferativa, correspondientes a las clases III y IV.

El estudio REGENCY se ajustó a estos criterios, dado que la inclusión de los pacientes se basó en la confirmación histológica de NL clase III o IV según la clasificación ISN/RPS, permitiéndose además la presencia concomitante de clase V, siempre que coexistiera con una forma proliferativa. La biopsia debía estar documentada en los seis meses previos a la aleatorización.

En relación con el SoC, la guía de la EMA y las guías EULAR establecen que este debe ser consistente y estar claramente definido, recomendando el uso de MMF o ciclofosfamida. Asimismo, considera esencial la implementación de un esquema de reducción de corticosteroides fijo y preespecificado, con el fin de evitar que dosis elevadas o ajustes no controlados de esteroides puedan enmascarar el efecto del fármaco en investigación o interferir en la interpretación de los resultados de eficacia y seguridad.

El estudio REGENCY se ajustó de forma rigurosa a estos requisitos metodológicos. Todos los pacientes recibieron MMF a dosis objetivo de 2,0–2,5 g/día como tratamiento de base, y se aplicó un protocolo obligatorio de reducción progresiva de corticosteroides que establecía como objetivo alcanzar una dosis de prednisona ≤ 5 mg/día en la semana 24.

Desde el punto de vista metodológico, este aspecto constituye una fortaleza relevante del diseño del estudio, al alinearse con las recomendaciones regulatorias destinadas a reducir la variabilidad inducida por los corticosteroides y a permitir una evaluación más precisa del efecto atribuible al tratamiento en investigación.

La guía de la EMA establece los componentes que deben integrar la definición de respuesta renal en los ensayos clínicos en NL. En el estudio REGENCY, la variable principal de eficacia, la CRR en la semana 76, incorpora la mayoría de estos elementos, con algunas particularidades metodológicas.

En relación con la proteinuria, la guía recomienda un umbral de cociente proteína/creatinina en orina (UPCR) $< 0,5$ g/g, criterio que fue adoptado en REGENCY mediante la determinación de UPCR $< 0,5$ g/g en muestra de orina de 24 horas, en línea con el estándar regulatorio.

Respecto a la función renal, la guía sugiere demostrar estabilidad funcional. En el estudio REGENCY estableció como criterio un valor de TFGe $\geq 85\%$ del valor basal, lo que implica un descenso inferior al 15%, aplicando así un umbral que puede considerarse conservador.

En cuanto al sedimento urinario, la guía recomienda la inclusión de un sedimento como parte de la definición de respuesta renal. Este componente no fue incorporado en la variable primaria de REGENCY, lo que constituye una desviación técnica respecto a la recomendación literal de la guía. No obstante, el sedimento urinario fue evaluado como variable secundaria.

Por último, en relación con los eventos intercurrentes, la guía enfatiza la necesidad de considerar la administración de tratamiento de rescate o el fracaso terapéutico en la definición de respuesta para evitar sesgos en la estimación de eficacia. REGENCY incluyó la ausencia de tratamiento de rescate, fracaso terapéutico, muerte o abandono prematuro como parte de la definición de CRR, en concordancia con este principio metodológico.

Desde un punto de vista crítico, la principal diferencia respecto a la guía es la exclusión del sedimento urinario de la variable compuesta CRR. Sin embargo, la propia guía de la EMA reconoce las limitaciones de reproducibilidad y la variabilidad interobservador asociadas a la evaluación del sedimento en la práctica clínica. En este contexto, la aceptación regulatoria de la definición empleada en REGENCY se fundamenta en que la proteinuria y la TFGe se consideran marcadores más objetivos y reproducibles del control de la actividad renal y del daño renal a medio plazo. En el marco de la guía de la EMA, y dado que esta no establece un momento temporal concreto para la evaluación de la CRR, las guías de práctica clínica coinciden en priorizar la consecución de hitos tempranos de respuesta renal, especialmente la reducción clínicamente relevante de la proteinuria en un plazo igual o inferior a 12 meses (23, 24, 42), por lo que una evaluación a las 76 semanas podría suponer un retraso en el cumplimiento de los objetivos terapéuticos recomendados.

En relación con la duración del seguimiento, la guía de la EMA establece que, en NL, los ensayos clínicos deben contemplar un periodo de inducción de al menos seis meses, seguido de una fase de mantenimiento. Para la evaluación adecuada de la CRR y su estabilidad, se recomienda, con carácter general, una duración mínima de seguimiento de 12 meses. El estudio REGENCY supera este requisito al realizar el análisis principal de eficacia en la semana 76, lo que corresponde aproximadamente a 18 meses de seguimiento bajo tratamiento doble ciego.

Desde el punto de vista metodológico, la evaluación a las 76 semanas permite describir el estado de la respuesta renal en un momento más tardío del seguimiento comparado con las recomendaciones de la guía de la EMA, así como caracterizar de forma más completa el perfil de seguridad, incluyendo acontecimientos adversos (AA) de aparición tardía, como las infecciones potencialmente asociadas a la depleción de células B.

A pesar de la solidez metodológica del estudio REGENCY, existen ciertas limitaciones en la población seleccionada. En primer lugar, se observa una restricción en la representatividad de los fenotipos histológicos; si bien el estudio se centra adecuadamente en las clases III y IV (proliferativas) por su mayor riesgo de progresión renal, la exclusión sistemática de pacientes con NL clase V pura (membranosa) supone una brecha en la evidencia. Aunque la clase V concomitante fue permitida, la ausencia de datos en formas membranosas aisladas limita la aplicabilidad de obinutuzumab en un subgrupo de pacientes que, según las directrices de la EMA, también requiere opciones terapéuticas validadas para el control de la proteinuria masiva.

Desde el punto de vista de la función renal basal, la población incluida presentaba una situación funcional mayoritariamente preservada (media de TFGe 102 mL/min/1,73 m²). La exclusión de pacientes con insuficiencia renal avanzada (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²) genera una limitación en la evidencia clínica disponible para pacientes con insuficiencia renal grave, ya que los resultados de eficacia y, especialmente, el perfil de seguridad en términos de toxicidad y riesgo infeccioso, no han sido caracterizados en pacientes con reserva renal comprometida o enfermedad renal crónica establecida. Esta limitación, común al desarrollo de otros biológicos, es significativa, dado que este perfil de paciente es frecuente en las unidades de nefrología y suele presentar una respuesta tórpida a los regímenes estándar.

En términos de representatividad étnica, aunque el desarrollo clínico incluyó una cohorte multiétnica con una presencia notable de población hispana y asiática, la representación de pacientes de raza negra fue relativamente modesta (15%). Teniendo en cuenta que la NL en esta población tiende a presentar un curso más agresivo y una menor tasa de respuesta a las terapias convencionales, la magnitud del beneficio neto de obinutuzumab en este estrato específico aún presenta márgenes de incertidumbre estadística que podrían generar incertidumbre sobre su posicionamiento relativo frente a otras alternativas que han mostrado mayor consistencia en estos subgrupo.

Por último, como limitación del estudio pivotal debe señalarse la ausencia de comparadores activos. Si bien el diseño frente a placebo añadido al tratamiento estándar resulta metodológicamente aceptable y permite estimar el efecto incremental del fármaco, hubiera sido deseable disponer de datos comparativos directos frente a, al menos, una alternativa terapéutica activa relevante en la práctica clínica, lo que habría permitido contextualizar con mayor precisión la magnitud del beneficio y el perfil de seguridad relativo.

Como estudio de apoyo se cuenta con el estudio NOBILITY, un ensayo clínico de fase II, multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego y controlado con placebo, diseñado como prueba de concepto para evaluar la eficacia y seguridad de obinutuzumab en pacientes con NL. En este estudio, obinutuzumab se administró en dosis fija de 1000 mg por infusión intravenosa en los días 1, 15, 168 y 182, en comparación con placebo administrado según el mismo esquema. Todos los pacientes recibieron tratamiento estándar concomitante, consistente en MMF o ácido micofenólico, junto con corticosteroides. La prednisona oral se inició a una dosis de 0,5 mg/kg/día y se redujo progresivamente hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 7,5 mg/día en la semana 12, manteniéndose hasta la semana 52 (40,41).

La población incluida comprendió adultos de 18 a 75 años con diagnóstico de LES según los criterios ACR 2012, y NL proliferativa activa clase III o IV, con o sin clase V concomitante, de acuerdo con la clasificación ISN/RPS 2003, confirmada mediante biopsia renal en los seis meses previos a la aleatorización. Se requirió la presencia de actividad renal definida por UPCR >1,0 g/g. Entre los principales criterios de exclusión se incluyeron insuficiencia renal grave (TFGe <30 mL/min/1,73 m²), glomerulonefritis rápidamente progresiva e infecciones activas graves.

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que alcanzaron CRR en la semana 52, definida de forma compuesta como UPCR <0,5 g/g, sedimento urinario inactivo y estabilidad de la función renal evaluada mediante creatinina sérica. Entre las variables secundarias se incluyeron la respuesta renal global (CRR más respuesta renal parcial) en la semana 52, el tiempo hasta la primera respuesta, los cambios en biomarcadores de actividad lúpica y la tasa de CRR en la semana 24.

Aunque el estudio no contaba con la potencia estadística necesaria para demostrar una superioridad confirmatoria, alcanzó su objetivo primario al cumplir con el nivel de significación preespecificado (alfa de 0,2): el 35% de los pacientes tratados con obinutuzumab logró una RRC en la semana 52, frente al 23% en el grupo placebo. Desde el punto de vista farmacodinámico, se observó una depleción rápida y profunda de células B periféricas en el grupo tratado con obinutuzumab, superior a la descrita históricamente con rituximab en estudios previos como LUNAR. En conjunto, los hallazgos fueron considerados por las autoridades regulatorias como consistentes y de carácter de apoyo para los resultados posteriormente confirmados en el ensayo fase III REGENCY.

El programa de desarrollo clínico en la indicación de NL sustenta la caracterización del perfil de seguridad mediante una estrategia integrada, que combina la evidencia generada en estudios específicos en esta patología con la experiencia acumulada en indicaciones hematooncológicas. El eje principal de esta evidencia lo constituye el estudio pivotal REGENCY, cuyos resultados se complementan con los del estudio de apoyo NOBILITY y con la experiencia clínica acumulada en leucemia linfocítica crónica y linfoma folicular. De acuerdo con lo recogido en el EPAR, los hallazgos de seguridad observados en NL son coherentes con el perfil previamente establecido en estas patologías, sin identificarse nuevas señales de riesgo clínicamente relevantes.

Respecto a los datos de exposición en NL, en la población combinada del análisis de seguridad hasta la semana 76, la mediana de duración del tratamiento con obinutuzumab fue de 364 días, con un rango comprendido entre 1 y 415 días. En cuanto al número de infusiones administradas, la mediana fue de 5, oscilando entre 1 y 6 dosis.

En el estudio REGENCY, el 43,4% de los pacientes recibió 5 dosis conforme al régimen 2-2-1 y otro 43,4% recibió 6 dosis según el régimen 2-2-2, lo que indica que la mayoría de los pacientes completó el esquema posológico previsto en el protocolo. En conjunto, el grado de exposición alcanzado se proporciona una base robusta para la caracterización del perfil de seguridad para la adecuada caracterización del perfil de seguridad en esta indicación.

Hasta la semana 76, el nivel de discontinuaciones del estudio fue similar en ambos brazos (obinutuzumab: 9,6% frente a placebo: 11,8%) y se debió principalmente a retiradas voluntarias de los participantes en ambos grupos.

La tasa de discontinuación del tratamiento (hasta la semana 76) fue menor en el grupo de obinutuzumab (21,3%) en comparación con el placebo (28,8%). Esta diferencia se debió principalmente a una mayor tasa de falta de eficacia observada en el grupo placebo (16,7% vs. 4,4% en obinutuzumab). Por el contrario, los AA como causa de abandono del tratamiento fueron algo más frecuentes con obinutuzumab (5,1%) que con placebo (1,5%).

Los AA notificados con mayor frecuencia por sistema de clasificación de órganos (SOC) fueron infecciones e infestaciones (72,0% en el grupo de obinutuzumab y 61,7% en el grupo placebo).

Los segundos AA más frecuentemente notificados por SOC fueron los trastornos gastrointestinales, con una frecuencia similar entre ambos grupos (34,5% en el grupo de obinutuzumab frente a 34,7% en el grupo placebo), debidos principalmente a diarrea.

En el SOC de trastornos respiratorios, la frecuencia fue mayor en el grupo de obinutuzumab en comparación con el grupo placebo (17,5% y 10,9%, respectivamente).

Los AA de grado 3-4 fueron más frecuentes en el grupo de obinutuzumab que en el grupo placebo (29,0% frente a 18,1%, respectivamente).

En cuanto a la frecuencia de AA de especial interés (AESI), las reacciones con el lugar de perfusión (IRR) se notificaron en el 13,5% de los pacientes en el brazo de obinutuzumab frente al 10,4% en el brazo placebo. Las IRR de grado 3-4 se notificaron en el 1,5% de los pacientes en el brazo de obinutuzumab frente al 0,5% en el brazo placebo. La mayoría correspondieron a acontecimientos de grado 1-2, y todas las IRR de grado 3-4 ocurrieron en relación con la primera o la segunda perfusión. Las infecciones e infestaciones por SOC se observaron en el 72,0% de los pacientes en el brazo de obinutuzumab y en el 61,7% en el brazo placebo. El CHMP de la EMA reconoció la afectación multiorgánica de los

pacientes con NL, ya que la mayoría presenta también otras manifestaciones de LES; por ello, estos pacientes podrían ser más vulnerables a la depleción prolongada de células B que los pacientes oncológicos.

Asimismo, se reconoció que otras preocupaciones de seguridad a largo plazo, como neoplasias malignas, infecciones relacionadas con hipogammaglobulinemia prolongada, leucoencefalopatía multifocal progresiva y enfermedad cardiovascular, deberán evaluarse adicionalmente en estudios de postautorización.

Las infecciones, especialmente las de tracto respiratorio y urinario, constituyen otra categoría relevante de AA, y se consideran plausiblemente vinculadas al mecanismo de acción del fármaco, basado en la depleción de células B.

La neutropenia y la hipogammaglobulinemia se identifican como efectos farmacodinámicos esperados del tratamiento anti-CD20, derivados de la supresión de la línea B y coherentes con el perfil de seguridad previamente caracterizado para esta clase terapéutica.

De acuerdo con las guías actuales, el tratamiento de pacientes adultos con NL activa de clase III o IV, con o sin clase V concomitante, se basa en un abordaje integral y multidisciplinario que combina medidas generales de soporte, terapia con glucocorticoides y esquemas inmunosupresores de inducción y mantenimiento, con el objetivo de controlar la actividad inflamatoria, preservar la función renal y reducir el riesgo de progresión a enfermedad renal crónica avanzada, priorizando la consecución precoz de los objetivos terapéuticos, entre ellos la reducción temprana de la proteinuria, reconocida como un marcador subrogado validado de supervivencia renal a largo plazo (16).

Como parte de las medidas generales y de nefroprotección, se recomienda la administración de hidroxicloroquina en todos los pacientes, salvo contraindicación formal, debido a su efecto inmunomodulador y a su asociación con una menor tasa de recaídas, así como con una mejor supervivencia renal y global. En el ámbito del tratamiento no inmunológico, se indica el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina II en presencia de proteinuria, independientemente de su magnitud, y/o hipertensión arterial, como estrategia para la reducción de la proteinuria y la protección de la función renal. Asimismo, puede considerarse el uso de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en pacientes clínicamente estables con proteinuria persistente o con $\text{TFGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, tras una evaluación individualizada del perfil clínico. De igual manera, se recomienda la indicación de estatinas conforme al riesgo cardiovascular global y la implementación de medidas de protección ósea, especialmente en aquellos pacientes que reciben glucocorticoides de forma prolongada (23,24,42).

La terapia con glucocorticoides constituye un componente fundamental en el control de la inflamación aguda asociada a la NL activa. Se recomienda iniciar el tratamiento de forma precoz mediante la administración de pulsos intravenosos de metilprednisolona, habitualmente en dosis de 250 a 1.000 mg/día durante 1 a 3 días, con el objetivo de lograr una rápida supresión de la actividad inflamatoria. Posteriormente, se continúa con glucocorticoides por vía oral, como prednisona en dosis iguales o inferiores a 0,5–0,7 mg/kg/día (hasta un máximo de 40 mg/día), seguida de una reducción progresiva y planificada de la dosis (tapering), con la meta de alcanzar una dosis de mantenimiento $\leq 5 \text{ mg/día}$ en un plazo aproximado de 4 a 6 meses, a fin de minimizar la toxicidad asociada a la exposición prolongada a estos fármacos (23,42,43).

La terapia inmunosupresora inicial (fase de inducción) en la NL activa ha evolucionado hacia un enfoque de 'terapia triple', que asocia glucocorticoides con dos agentes inmunosupresores adicionales. Esta estrategia se considera preferente en la mayoría de los pacientes, especialmente ante factores de mal pronóstico, por su capacidad de lograr mayores tasas de respuesta renal frente a la terapia dual convencional. Actualmente, la terapia triple puede implementarse mediante dos vías principales según el perfil del paciente: la adición de un fármaco biológico como belimumab al tratamiento de base (MMF o ciclofosfamida), o la combinación de MMF con un CNI, como voclosporina o tacrólimus. Esta última opción se prefiere en pacientes con proteinuria en rango nefrótico ($\geq 3 \text{ g/g}$) debido al rápido efecto antiproteínúrico de los CNI sobre el podocito; no obstante, su uso requiere una evaluación cautelosa de la función

renal, recomendándose evitar la CNI en pacientes con un deterioro significativo ($\text{TFGe} \leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) por el riesgo potencial de nefrotoxicidad (24).

Belimumab fue autorizado en la Unión Europea en 2021 para el tratamiento de pacientes adultos con NL activa, en combinación con terapias inmunosupresoras de base. El ensayo pivotal BLISS-LN, un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, incluyó pacientes adultos con nefritis lúpica clase III, IV (aislada o combinada con clase V) o clase V. En este ensayo, se comparó belimumab ($n=224$) frente a placebo ($n=224$), ambos administrados junto con el tratamiento de base seleccionado por el investigador, que podía ser MMF o ciclofosfamida (32).

La variable principal fue la respuesta renal, definida como la combinación de: cociente proteína/creatinina urinaria (PPCu) $\leq 0,7 \text{ g/g}$, un empeoramiento del filtrado glomerular estimado (TFGe) inferior al 20% respecto al valor basal o $\text{TFGe} \geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, y ausencia de necesidad de medicación de rescate. A las 104 semanas (dos años) de tratamiento, la proporción de pacientes que alcanzaron esta respuesta fue significativamente mayor en el grupo de belimumab frente a placebo (43,0% vs. 32,3%; OR 1,55; $p=0,03$), con un número necesario a tratar (NNT) de 9 (IC 95%: 5–56) (32).

La azatioprina mantiene un rol crítico como terapia de mantenimiento y ahorradora de corticoides, siendo el tratamiento de elección en la paciente lúpica gestante. En la práctica clínica actual, coexiste con las terapias dirigidas a células B, actuando a menudo como el tratamiento de base sobre el cual se añade el beneficio de la terapia biológica.

Más allá del belimumab, el escenario terapéutico para tratar la NL se ha enriquecido recientemente con la aparición de otras estrategias de intensificación de la terapia inicial. Entre ellas, destaca el uso de voclosporina como parte de un régimen de terapia triple oral y el desarrollo de obinutuzumab como una terapia biológica de nueva generación dirigida a células B. Aunque sus mecanismos de acción son distintos, uno actúa como CNI y el otro como un anticuerpo anti-CD20 tipo II, ambos fármacos comparten indicación autorizada en el tratamiento de la NL activa clase III o IV.

Debido a que representan los avances más recientes en la búsqueda de mayores tasas de remisión, es pertinente analizar sus perfiles de eficacia de manera comparativa, aun cuando procedan de estudios con diseños diferentes

Al comparar los resultados de los ensayos clínicos pivotaes de obinutuzumab, belimumab y voclosporina, deben considerarse las diferencias en las tasas de CRR, en las definiciones de respuesta utilizadas y en la duración del seguimiento de los estudios. Asimismo, deben tenerse en cuenta diferencias en la población incluida y en los esquemas y dosis de los tratamientos inmunosupresores concomitantes, que pueden influir en la interpretación clínica de los resultados.

En relación con la magnitud del efecto, en el ensayo clínico de voclosporina la diferencia absoluta en la tasa de CRR respecto al grupo control fue del 18,5%, mientras que en el ensayo de obinutuzumab la diferencia absoluta fue del 13,4%. No obstante, las tasas de respuesta observadas en los grupos control fueron diferentes entre ambos estudios. En el ensayo de obinutuzumab, el 33,1% de los pacientes tratados con el SoC alcanzó una CRR, mientras que en el ensayo de voclosporina esta proporción fue del 22,5%. Estas diferencias en la respuesta observada en los brazos control deben interpretarse teniendo en cuenta las diferencias existentes entre ambos estudios en cuanto a los criterios de inclusión, las características basales de la población y los esquemas de tratamiento inmunosupresor concomitante, factores que pueden condicionar de forma relevante las tasas de respuesta del grupo control y, por extensión, la magnitud del efecto estimada en cada ensayo.

Asimismo, los ensayos emplearon definiciones distintas de CRR en relación con la evolución del TFGe. En el ensayo de obinutuzumab, la definición de respuesta fue más exigente, ya que la TFGe debía mantener al menos en el 85% del valor basal. En cambio, en el ensayo de voclosporina o belimumab se permitía un descenso del TFGe de hasta un 20% respecto al valor basal o valores de $\text{TFGe} \geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Estas diferencias metodológicas en los criterios de respuesta pueden influir en la comparabilidad de los resultados entre estudios.

Por último, también existen diferencias en la duración del seguimiento de los ensayos. El estudio pivotal de obinutuzumab evaluó los resultados a las 76 semanas de seguimiento, mientras que el estudio pivotal de voclosporina presentó resultados principales a las 52 semanas. Estas diferencias en la duración del seguimiento deben considerarse al interpretar los resultados y su comparabilidad entre ambos estudios.

Ambos fármacos cumplen con la necesidad médica de reducir los glucocorticoides. No obstante, los ensayos clínicos pivotaes aplicaron esquemas de reducción de esteroides diferentes. En el ensayo clínico de voclosporina se estableció un objetivo de reducción de la dosis de glucocorticoides hasta 2,5 mg/día en la semana 16. Por su parte, en el ensayo clínico de obinutuzumab el esquema de reducción contempló una dosis objetivo de 5 mg/día en la semana 24. Estas diferencias en los protocolos de reducción de glucocorticoides deben tenerse en cuenta al comparar los resultados de ambos estudios.

De acuerdo con las distintas guías de práctica clínica, la Tabla 1 presenta los comparadores clínicamente relevantes de obinutuzumab en NL.

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de diversos agentes biológicos para el tratamiento de la NL mediante un metaanálisis en red (NMA) bayesiano que incluyó 10 ensayos clínicos aleatorizados (n=2.138). Se incluyeron 11 regímenes terapéuticos: obinutuzumab, belimumab, abatacept (10mg y 30mg), anifrolumab (regímenes básico e intensificado), IL-2, ocrelizumab (400mg y 1000mg) y rituximab. La principal aportación metodológica de este análisis es el ajuste mediante meta-regresión del periodo de seguimiento, identificando un fenómeno de "ventana de tiempo" en el que la superioridad de ciertos biológicos frente al tratamiento estándar tiende a diluirse en seguimientos muy prolongados. En términos de eficacia, los resultados del análisis ajustado muestran que obinutuzumab, belimumab y abatacept (dosis de 10 y 30 mg) presentan una superioridad estadísticamente significativa frente al tratamiento estándar en la tasa de CRR. No obstante, obinutuzumab destaca por presentar una eficacia más consistente y duradera, manteniendo su superioridad en la tasa de respuesta parcial (PRR) a lo largo de todo el periodo de seguimiento analizado, sin mostrar el agotamiento del efecto observado en otros agentes. Respecto al perfil de seguridad, no se observaron diferencias significativas entre los distintos agentes biológicos y el tratamiento estándar en cuanto a la incidencia de AA generales ni de AA graves. Esto sugiere que la adición de estas terapias biológicas no incrementa de manera relevante el riesgo de toxicidad a corto/medio plazo. En conclusión, basándose en la probabilidad de ser el mejor tratamiento (SUCRA) y en la persistencia del efecto clínico, los autores del NMA posicionan a obinutuzumab como una opción preferente en la estrategia terapéutica de la NL. Sin embargo, la validez de estas conclusiones se ve limitada por el escaso número de estudios disponibles por intervención y la necesidad de ensayos directos (head-to-head) que confirmen estos hallazgos indirectos (44).

En otro NMA de base bayesiana que evalúa la eficacia y seguridad de siete agentes biológicos utilizados como terapia de inducción en pacientes con NL activa confirmada por biopsia. El análisis incluye 9 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 1.480 pacientes, en los que se comparan rituximab, abatacept, belimumab, anifrolumab, obinutuzumab, ocrelizumab e interleucina-2 (IL-2) a dosis bajas frente al tratamiento estándar (grupo control). En términos de eficacia, el NMA muestra que IL-2 a dosis bajas, obinutuzumab, rituximab y belimumab alcanzan tasas de remisión completa significativamente superiores al control. De acuerdo con el ranking de probabilidad basado en la superficie bajo la curva de ranking acumulado (SUCRA), la IL-2 a dosis bajas presenta la mayor probabilidad de lograr la remisión completa (92,9%), seguida de obinutuzumab (75,4%) y rituximab (61,2%). En relación con la seguridad, el riesgo de SAE fue significativamente menor con IL-2 en comparación con el control, ocrelizumab y anifrolumab. Según el ranking SUCRA, el perfil de seguridad más favorable corresponde a IL-2 (93,1%), seguido de rituximab (65,7%) y belimumab (58,7%). No obstante, estos resultados deben interpretarse con cautela debido a diversas limitaciones metodológicas. La aparente superioridad estadística de la IL-2 a dosis bajas se sustenta en un único estudio con un tamaño muestral muy reducido (n=13 en el brazo de intervención), lo que introduce una elevada incertidumbre en su posicionamiento relativo. Asimismo, la red presenta heterogeneidad clínica relevante, derivada de diferencias en la duración de los estudios (24

a 104 semanas), en la terapia de base utilizada (MMF o ciclofosfamida) y en la definición del criterio de CRR entre los ensayos incluidos. Aunque el NMA sugiere que agentes como obinutuzumab, rituximab y belimumab podrían aportar beneficios adicionales respecto al tratamiento estándar con un perfil de seguridad aceptable, la solidez de la evidencia indirecta disponible es limitada para establecer una jerarquía clara entre las distintas alternativas terapéuticas, especialmente en el caso de intervenciones con escasa representación muestral en la red de evidencia (45).

Otro NMA analizó la evidencia disponible sobre la eficacia comparativa de los agentes biológicos dirigidos a células B en NL, este NMA incluye 6 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 1.150 pacientes. En este análisis bayesiano se evaluó la adición de distintos agentes biológicos al tratamiento estándar en comparación con el tratamiento estándar en monoterapia, utilizando como variable principal las tasas de CRR y remisión renal parcial (PRR). En términos de eficacia, los resultados muestran que la adición de algunos de estos agentes biológicos al SoC se asocia con mayores tasas de CRR en comparación con el SoC solo. Según el ranking basado en el SUCRA, obinutuzumab presenta la mayor probabilidad de ocupar la primera posición para alcanzar la CRR (SUCRA: 85,2%) y la PRR (SUCRA: 83,0%), seguido de belimumab y rituximab. En relación con la seguridad, el análisis de SAE y de interrupciones del tratamiento sitúa a rituximab con los valores más favorables en el ranking SUCRA (74,1% y 88,6%, respectivamente). Por su parte, anifrolumab presenta la mayor probabilidad de ocupar la primera posición en el ranking de menor incidencia de infecciones (SUCRA: 78,7%). Ocrelizumab muestra valores menos favorables en las variables de seguridad analizadas; en los ensayos clínicos evaluados con este fármaco se notificaron infecciones graves que motivaron la interrupción temprana de algunos estudios. El NMA se basa exclusivamente en comparaciones indirectas frente a placebo, sin disponer de comparaciones directas entre los fármacos evaluados. Asimismo, los ensayos incluidos presentan variabilidad en las definiciones de respuesta clínica utilizadas y en otras características metodológicas como la falta de evidencia robusta que permita establecer una jerarquía definitiva de eficacia en subgrupos específicos por etnia o severidad basal de la afectación renal. La red de evidencia también presenta tamaños muestrales variables entre los distintos nodos analizados. De acuerdo con los resultados de este NMA, la adición de obinutuzumab, belimumab o rituximab al tratamiento estándar parece ofrecer ventajas terapéuticas en la NL frente a la terapia convencional aislada. No obstante, ante la ausencia de ensayos de comparación directa de alta calidad, la elección del agente debería individualizarse considerando el balance entre la mayor probabilidad de remisión observada con los nuevos anticuerpos anti-CD20 de segunda generación y el perfil de seguridad establecido de los agentes ya disponibles (46).

Se ha localizado un cuarto NMA que integra evidencia de 62 ensayos clínicos aleatorizados y 6.936 pacientes, evalúa 20 estrategias terapéuticas en adultos con NL. Los resultados indican que los regímenes de triple terapia que combinan un CNI con MMF y glucocorticoides ofrecen las mayores tasas de respuesta clínica. Se observa que la combinación de tacrólimus, MMF y glucocorticoides mostró la mayor probabilidad de éxito en términos de remisión total (SUCRA: 86,63%) y reducción de la actividad de la enfermedad según el índice SLEDAI (SUCRA: 91,00%). Por su parte, el régimen con voclosporina, MMF y glucocorticoides se posicionó como la opción con mejor perfil para alcanzar la remisión completa (SUCRA: 90,71%). En cuanto a la seguridad y los resultados a largo plazo, el análisis sugiere que los regímenes basados en MMF son óptimos para la prevención de recaídas. El uso de terapias biológicas añadidas al estándar de tratamiento mostró beneficios concretos en la reducción de riesgos críticos: obinutuzumab se asoció con el menor riesgo de mortalidad por todas las causas (SUCRA: 84,07%) y rituximab con el menor riesgo de progresión a ERT (SUCRA: 83,11%). No obstante, estas ventajas deben ponderarse frente al perfil de toxicidad; por ejemplo, el uso de azatioprina se relacionó con un riesgo significativamente mayor de mielosupresión en comparación con otros agentes. La validez de estos hallazgos se ve limitada por la calidad de baja a moderada de gran parte de los estudios primarios y la existencia de un sesgo de publicación detectado en la variable de respuesta principal. Además, la notable heterogeneidad en las dosis, los tiempos de seguimiento y las fases de tratamiento (inducción frente a mantenimiento) dificulta la extrapolación directa de los resultados a todos los perfiles de pacientes. La falta de datos estratificados por clase histológica y etnia sigue siendo una laguna importante en la evidencia disponible. En conclusión, aunque las terapias combinadas con CNI y MMF demuestran una eficacia superior en el corto plazo para alcanzar la remisión, la elección del

tratamiento debe ser individualizada, considerando el perfil de riesgo del paciente y la toxicidad orgánica acumulada (47).

Un NMA reciente integra evidencia de 38 ensayos clínicos aleatorizados y 5.450 pacientes, identifica que la adición de terapias biológicas o CNI de segunda generación al tratamiento estándar con análogos del ácido micofenólico (MPAA) mejora significativamente las tasas de respuesta renal en el tratamiento inicial de la NL activa. Los resultados muestran, con una certeza de la evidencia de alta a moderada, que las combinaciones de voclosporina, belimumab u obinutuzumab junto con MPAA logran un incremento clínicamente relevante en la consecución de la respuesta renal completa CRR y la respuesta renal global (RRG) al año de tratamiento en comparación con el uso de MPAA en monoterapia. En concreto, la voclosporina presentó el mayor incremento absoluto en la CRR (diferencias de riesgo: 281/1000 pacientes adicionales; alta certeza), seguida de belimumab (diferencias de riesgo: 145/1000; alta certeza) y obinutuzumab (diferencias de riesgo: 134/1000; certeza moderada). En términos de seguridad, se observó que a combinación de obinutuzumab con MPAA probablemente aumenta de manera moderada las infecciones, con un impacto mínimo o incierto en infecciones graves. Voclosporina asociada a MPAA muestra un posible aumento leve de infecciones, sin efecto relevante en infecciones graves. Por el contrario, la adición de belimumab no pareció aumentar significativamente el riesgo de AA o infecciones graves, manteniendo un perfil de seguridad favorable (certeza moderada). A pesar de estos hallazgos, la interpretación clínica debe considerar que la mayoría de los estudios presentan un alto riesgo de sesgo metodológico y que la evidencia sobre desenlaces críticos a largo plazo, como la mortalidad o la progresión a ERT, sigue siendo incierta debido a la marcada imprecisión de los datos disponibles. Asimismo, la ausencia de comparaciones directas entre estas estrategias de combinación limita la capacidad de establecer una jerarquía definitiva de eficacia entre ellas (48).

1 **Tabla 1.** Comparadores clínicamente relevantes.

Nombre	Obinutuzumab	Azatioprina	Belimumab	Ciclofosfamida	Ciclosporina	Rituximab	Tacrólimus	Voclosporina
Presentación	Vial de 40 ml de concentrado contiene 1 000 mg de obinutuzumab, que corresponde con una concentración antes de la dilución de 25 mg/ml.	Comprimidos recubiertos con película 50, 75 mg y 100 mg	Solución inyectable en pluma precargada 200 mg Solución inyectable en jeringa precargada 200 mg Polvo para concentrado para solución para perfusión 120 y 400 mg	Polvo para solución inyectable y para perfusión 200 y 1000 mg	Cápsulas blandas 25, 50 y 100 mg	Concentrado para solución para perfusión 500 y 1000 mg	Cápsulas duras de liberación prolongada 0,5, 1,3 y 5 mg Cápsulas duras 0,5, 1 y 5 mg Comprimidos de liberación prolongada 0,75, 1 y 4 mg Granulado para suspensión oral 0,2 y 1 mg	Cápsulas blandas 7,9 mg
Posología y vía de administración	1.000 mg IV en semana 0, 2, 24 y 26, y posteriormente cada 6 meses, en combinación con micofenolato de mofetilo.	2 mg/kg/día	Perfusión IV: la dosis recomendada es 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas. Vía SC: Paciente que inician el tratamiento con belimumab: 400 mg una vez a la semana durante 4 semanas, y 200 mg/semana a partir de entonces. Pacientes que continúan el	Dosis bajas: 500 mg/2 semanas, 6 dosis Dosis altas: 0,5–0,75 g/m2/mes durante 6 meses	En sd. nefrótico: 5 mg/kg Según monitorización de las concentraciones de fármaco en sangre	1000 mg/2 semanas. Dos dosis.	Según monitorización de las concentraciones de fármaco en sangre	23,7 mg (tres cápsulas blandas de 7,9 mg) dos veces al día.

			tratamiento: 200 mg/semana.					
Indicación aprobada en FT	En combinación con micofenolato de mofetilo (MMF), está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con nefritis lúpica (NL) activa de clase III o IV, con o sin clase V concomitante.	No. Está indicado en las formas graves de enfermedades inmunitarias tal como LES	En combinación con terapias inmunosupresoras de base para el tratamiento de pacientes adultos con nefritis lúpica activa. También tiene indicación en LES.	En enfermedades autoinmunes, incluyendo formas progresivas graves del LES (nefritis lúpica).	No. Dispone de indicación en síndrome nefrótico esteroide-dependiente y esteroide-resistente, debido a enfermedades glomerulares primarias tales como nefropatía de cambios mínimos, glomerulosclerosis focal y segmentaria o glomerulonefritis membranosa.	No. Indicación en otras enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, GPA, PAM, pénfigo vulgar)	No. Sólo indicación en trasplante.	Tratamiento de pacientes adultos con nefritis lúpica activa de clase III, IV o V (incluidas las clases mixtas III/V y IV/V) en combinación con micofenolato de mofetilo.
Características diferenciales (en caso de que sean relevantes)	Perfusión IV, en hospital de día. No se debe administrar en presencia de infecciones activas. En todos los pacientes se debe llevar a cabo la detección del virus de la hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento.	Administración oral, en domicilio. Se recomienda administrar durante las comidas para evitar molestias gastrointestinales. Debe evitarse dividir los comprimidos. Si resulta necesario, debe evitarse el contacto con la piel y la inhalación de las partículas.	Vía IV y subcutánea. El profesional sanitario debe proporcionar una formación adecuada en técnica subcutánea y en el conocimiento de los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad. Una vez que el profesional sanitario lo determine, el paciente o cuidador podrán administrar	Perfusión IV, en hospital de día	Administración oral, en domicilio. Se recomienda administrar con una pauta consistente en cuanto al momento del día y en cuanto a la relación con las comidas.	Perfusión IV, en hospital de día. Se debe administrar bajo la estrecha supervisión de un profesional sanitario con experiencia, y en un entorno que disponga de un equipo completo de reanimación. Se debe administrar premedicación consistente en un antipirético y un antihistamínico, p. ej., paracetamol y difenhidramina	Administración oral, en domicilio. Debe administrarse generalmente con el estómago vacío o al menos 1 hora antes o 2-3 horas después de una comida. Las cápsulas de liberación prolongada deben tragarse enteras.	Administración oral, en domicilio. Las cápsulas blandas se deben tragar enteras con o sin alimentos.

			belimumab ellos mismos.			La velocidad de perfusión se debe ajustar a las indicaciones de ficha técnica.		
--	--	--	----------------------------	--	--	--	--	--



4.- Conclusión

Obinutuzumab ha sido autorizado en combinación con micofenolato de mofetilo (MMF), para el tratamiento de pacientes adultos con nefritis lúpica (NL) activa de clase III o IV, con o sin clase V concomitante. Esta combinación se incorpora como una nueva opción terapéutica en el esquema de tratamiento combinado en una patología donde hasta el 50% de los pacientes no alcanzan un control completo con el tratamiento estándar y progresan a ERT.

La evidencia clínica principal deriva del estudio de fase III REGENCY, donde obinutuzumab demostró una superioridad estadísticamente significativa frente a placebo en la consecución de la CRR a las 76 semanas (46,4% vs 33,1%). Asimismo, obinutuzumab mostró resultados numéricamente superiores en la preservación de la función renal, con una menor pérdida media de la TFGe en comparación con el grupo placebo, si bien esta diferencia no alcanzó la significancia estadística ($p=0,1842$). No obstante, se observó una reducción del 45% en el riesgo de muerte o eventos renales indicativos de no respuesta o fracaso terapéutico, lo que sugiere un efecto protector en el daño orgánico acumulado.

Adicionalmente, una mayor proporción de pacientes alcanzó una CRR manteniendo dosis de prednisona $\leq 7,5$ mg/día entre las semanas 64 y 76 en el grupo tratado con obinutuzumab frente al brazo control (42,7% frente al 30,9%; $p=0,0421$).

Estos resultados respaldan su potencial contribución a las estrategias orientadas a minimizar la toxicidad orgánica asociada al uso prolongado de esteroides, una necesidad médica prioritaria en el manejo de la NL.

No existen datos sobre su uso en monoterapia para NL; los estudios se realizaron dentro de esquemas que incluyen MMF y glucocorticoides con reducción progresiva de dosis, por lo que su utilización únicamente debe valorarse en este contexto de tratamiento combinado.

Además, existen limitaciones en la evidencia para subpoblaciones específicas, como aquellos pacientes con insuficiencia renal avanzada (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²), quienes fueron excluidos del desarrollo clínico pivotal.

El perfil de seguridad es coherente con el mecanismo de depleción de células B, destacando una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión, neutropenia e hipogammaglobulinemia. Se observó un riesgo de infección superior al brazo control (72,0% frente a 61,7%).

Una consideración relevante en el manejo de la NL es la seguridad: la utilización de tacrólimus o ciclosporina A suele estar condicionada por el perfil de AA característico de este grupo terapéutico, al que también pertenece ciclosporina, especialmente en lo que respecta a la función renal.

Una de las principales consideraciones en el uso de obinutuzumab es la adecuada selección del perfil de paciente que pueda beneficiarse de una estrategia de depleción profunda de células B frente a otras alternativas terapéuticas, como los CNI. Este aspecto es especialmente relevante debido a su mayor riesgo de eventos infecciosos en comparación con el tratamiento estándar con MMF.

No se dispone de datos comparativos directos de obinutuzumab frente a las opciones terapéuticas relevantes con la misma indicación, como belimumab o ciclosporina. Unos NMA sugieren que obinutuzumab presenta una de las mayores probabilidades de alcanzar la remisión completa y destaca por una eficacia persistente a medio plazo. Por otro lado, el único NMA publicado que integra de forma completa todas las opciones terapéuticas utilizadas en España y los datos completos de sus estudios pivotaes apunta a que ciclosporina presenta una mayor magnitud de efecto en la consecución de la CRR en comparación con obinutuzumab. Los resultados de estos NMA están sujetos a una incertidumbre relevante debido a la heterogeneidad de los estudios y a la ausencia de comparaciones directas.

Dentro de un esquema combinado con MMF, y glucocorticoides según una pauta de reducción progresiva de dosis si se precisan, obinutuzumab se considera una opción de tratamiento de pacientes adultos con NL activa de clase III o IV, con o sin clase V concomitante.

5.- Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Sociedad Española de Reumatología (SER), la Sociedad Española de Nefrología, la Fundación Española de Reumatología (FER), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Federación Española de Lupus (FELUPUS), la Liga Reumatológica Española (LIRE), la Federación Nacional de Asociaciones ALCER (Asociación para la Lucha Contra las Enfermedades del Riñón), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

6.- Referencias

1. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Gazyvaro (obinituzumab) (EMA/VR/0000244907). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/gazyvaro-vr-0000244907-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Acceso marzo 2026].
2. Calvo Alén, J., Cuadrado Lozano, M. J., Freire González, M. M., Martínez-Taboada, V. M., Muñoz Fernández, S., Úcar Angulo, E., et al. Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas, 1ª ed. Sociedad Española de Reumatología 2014. ISBN (edición electrónica): 978-84-9022-858-6.
3. Hanly, J. G., O'Keeffe, A. G., Su, L., Urowitz, M. B., Romero-Díaz, J., Gordon, C., et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(2); 252-262.
4. Rafael-Vidal, C., Altabás, I., Pérez, N., Mourino Rodríguez, C., Pego-Reigosa, J. M., García, S. Calcineurin and systemic lupus erythematosus: the rationale for using calcineurin inhibitors in the treatment of lupus nephritis. *Int J Mol Sci* 2021; 22(3),1263.
5. Bajema, I. M., Wilhelmus, S., Alpers, C. E., Bruijn, J. A., Colvin, R. B., Cook, H. T., et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int* 2018; 93(4); 789-796.
6. Wang, H., Ren, Y., Chang, J., Gu, L., Sun, L-Y. A systematic review and meta-analysis of prevalence of biopsy-proven lupus nephritis. *Arch Rheumatol* 2018; 33:17-25.
7. Gasparotto, M., Gatto, M., Binda, V., Doria, A., Moroni, G. Lupus nephritis: clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59(Supplement_5), v39-v51.
8. Yap, D.Y., Yung, S., Chan, T.M. Lupus nephritis: An update on treatments and pathogenesis. *Nephrology (Carlton)* 2018;23(Suppl 4):80-83.
9. Anders, H.J., Rovin, B. A pathophysiology-based approach to the diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Kidney Int* 2016; 90(3):493-501.
10. Mahajan, A., Amelio, J., Gairy, K., Kaur, G., Levy, R. A., Roth, D., et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus* 2020; 29(9), 1011-1020.
11. Almaani, S., Meara, A., Rovin, B. H. Update on lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(5); 825-835.
12. Costenbader, K. H., Desai, A., Alarcón, G. S., Hiraki, L. T., Shaykevich, T., Brookhart, M. A., et al. Trends in the incidence, demographics, and outcomes of end - stage renal disease due to lupus nephritis in the US from 1995 to 2006. *Arthritis Rheum* 2011;63(6), 1681-1688.
13. Tektonidou, M. G., Dasgupta, A., Ward, M. M. Risk of end - stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971-2015: a systematic review and Bayesian meta - analysis. *Arthritis Rheum* 2016; 68(6), 1432-1441.
14. Yap, D. Y., Tang, C. S., Ma, M. K., Lam, M. F., Chan, T. M. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(8), 3248-3254.
15. Costenbader, K. H., Desai, A., Alarcón, G. S., Hiraki, L. T., Shaykevich, T., Brookhart, M. A., et al. Trends in the incidence, demographics, and outcomes of end - stage renal disease due to lupus nephritis in the US from 1995 to 2006. *Arthritis Rheum* 2011;63(6), 1681-1688.
16. Chen, Y.E., Korbet, S.M., Katz, R.S., Schwartz, M.M., Lewis, E.J. et al. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(1); 46-53.
17. Tamirou, F., Lauwerys, B. R., Dall'Era, M., Mackay, M., Rovin, B., Cervera, R., et al. A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus Sci Med* 2015; 2(1); e000123.
18. Patel, M., Clarke, A. M., Bruce, I. N., Symmons, D. P. M. The prevalence and incidence of biopsy - proven lupus nephritis in the UK: evidence of an ethnic gradient. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9); 2963-2969.
19. Eilertsen, G. Ø., Fismen, S., Hanssen, T. A., Nossent, J. C. Decreased incidence of lupus nephritis in northern Norway is linked to increased use of antihypertensive and anticoagulant therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(2); 620-627.
20. Hermansen, M. L. F., Lindhardsen, J., Torp-Pedersen, C., Faurschou, M., Jacobsen, S. Incidence of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis in Denmark: a nationwide cohort study. *J Rheumatol* 2016; 43(7); 1335-1339.

21. Enfrein, A., Pirson, V., Le Guern, V., Karras, A., Tamirou, F., Costedoat-Chalumeau, N., et al. Worse long-term renal outcome of lupus nephritis patients of African descent living in Europe. *RMD open* 2022; 8(2); e002386.
22. Contreras, G., Lenz, O., Pardo, V., Borja, E., Cely, C., Iqbal, K., et al. Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis. *Kidney Int* 2006; 69(10); 1846-1851.
23. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Anders HJ, Andersen J, Aringer M, Beresford MW, et al DT. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with kidney involvement: 2025 update. *Ann Rheum Dis.* 2026 Jan;85(1):75-90.
24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int.* 2024 Jan;105(1S):S1-S69.
25. Ficha técnica Sandimmun neoral (ciclosporina) cápsulas blandas. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60318/FT_60318.html [Acceso marzo 2026].
26. Ficha técnica Ciqorin (ciclosporina) cápsulas blandas. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78332/FT_78332.html [Acceso marzo 2026].
27. Ficha técnica Advagraf (tacrólimus) cápsulas duras de liberación prolongada. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07387014/FT_07387014.html [Acceso marzo 2026].
28. Ficha técnica Envarsus (tacrólimus) comprimidos de liberación prolongada. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114935001/FT_114935001.html [Acceso marzo 2026].
29. Ficha técnica Modigraf (tacrólimus) granulado para suspensión oral. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09523001/FT_09523001.html [Acceso marzo 2026].
30. Ficha técnica Prograf (tacrólimus) cápsulas duras. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61006/FT_61006.html [Acceso marzo 2026].
31. Ficha técnica Mabthera (rituximab) concentrado para solución para perfusión. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/98067002/FT_98067002.html [Acceso marzo 2026].
32. Ficha técnica Benlysta (belimumab) Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/benlysta-epar-product-information_es.pdf [Acceso marzo 2026].
33. Ficha técnica Lupkynis (voclosporina) Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/lupkynis-epar-product-information_es.pdf [Acceso marzo 2026].
34. Lei, Y., Loutan, J., Anders, H. J. B-cell depletion or belimumab or voclosporin for lupus nephritis?. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2021; 30(2); 237-244.
35. Menez, S. P., El Essawy, B., Atta, M. G. Lupus nephritis: current treatment paradigm and unmet needs. *Rev Recent Clin Trials* 2018; 13(2); 105-113.
36. Ficha técnica Gazyvaro (obinutuzumab) Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_es.pdf [Acceso marzo 2026].
37. Furie RA, Rovin BH, Garg JP, Santiago MB, Aroca-Martínez G, Zuta Santillán AE, et al. Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Active Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2025 Apr 17;392(15):1471-1483.
38. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Patients With ISN/RPS 2003 Class III or IV Lupus Nephritis. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04221477> [Acceso marzo 2026]
39. EMA - Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-systemic-lupus-erythematosus-and-lupus-nephritis_en.pdf [Acceso marzo 2026]
40. Furie RA, Aroca G, Cascino MD, Garg JP, Rovin BH, Alvarez A, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2022 Jan;81(1):100-107.
41. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Obinutuzumab in Patients With ISN/RPS 2003 Class III or IV Lupus Nephritis. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02550652> [Acceso marzo 2026]

42. Sammaritano LR, Askanase A, Bermas BL, Dall'Era M, Duarte-García A, Hiraki LT, et al. 2024 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol.* 2025 Sep;77(9):1115-1135.
43. Rojas-Rivera JE, García-Carro C, Ávila AI, Espino M, Espinosa M, Fernández-Juárez G, et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis: a summary of the Consensus Document of the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). *Clin Kidney J.* 2023 Mar 22;16(9):1384-1402.
44. Liu X, Chen X, Yang C, Li R, Chen X, Li Q. Biologicals for the treatment of lupus nephritis: a Bayesian network meta-regression analysis. *Front Immunol.* 2024 Aug 30;15:1445814.
45. Lee YH, Song GG. Comparative Efficacy and Safety of Biological Agents in the Treatment of Lupus Nephritis: A Network Meta-Analysis. *Pharmacology.* 2023;108(1):17-26.
46. Zhao X, Yang SQ, Li M, Wang YG. Effectiveness and safety of B cell-targeting biologics in the treatment of lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ren Fail.* 2024 Dec;46(2):2416605.
47. Jiang N, Jin S, Yu C, Zhao J, Wang Q, Tian X, et al. Efficacy and safety of immunosuppressive agents for adults with lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *Front Immunol.* 2023 Oct 13;14:1232244.
48. Izcovich A, Tortosa F, Bengolea A, et al; Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus (GLADEL). Systematic review and network meta-analysis of initial treatments for lupus nephritis. *Kidney Int Rep.* 2025;10(9):2977–2990