



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 025-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
SEGURIDAD Y EFICACIA DE RITUXIMAB EN EL TRATAMIENTO DE
TROMBOCITOPENIA INMUNE REFRACTARIA AL TRATAMIENTO
ESTÁNDAR EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

Abril, 2016



IETSI
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías-IETSI-ESSALUD.
3. Yuani Miriam Roman Morillo - Directora de la Dirección de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Gabriel Vidal Domínguez - Médico Internista del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD
6. Eduardo Cabello León – Médico reumatólogo, Jefe del Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

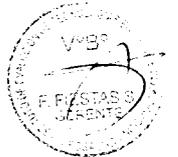
Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Seguridad y eficacia de rituximab en el tratamiento de trombocitopenia inmune en pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico refractarios a tratamiento estándar. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 025–SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR:	American College of Rheumatology
AHRQ:	Agency for Healthcare Research and Quality
AINES:	Antiinflamatorios no esteroideos
anti-dsDNA:	Anticuerpos antinucleares de DNA de doble cadena
APC:	Célula presentadora de antígenos
AUCMB:	Area under the curve minus baseline
BILAG:	British Isles Lupus Assessment Group
CTCAE:	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYC:	Ciclofosfamida
ECA:	Ensayo Clínico Aleatorizado
ESCIST:	European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics
ETS:	Evaluaciones de tecnologías sanitarias
EULAR:	European League Against Rheumatism
GPC:	Guía de práctica clínica
IVIg:	Inmunoglobulina intra venosa
LES:	Lupus eritematoso sistémico
MMF:	Micofenolato mofetil
NICE:	National Institute for Health and Care Excellence
RS, RS-M:	Revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis
SLICC:	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
UPC:	Razón de proteína y creatinina en orina



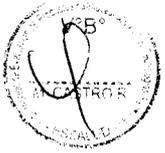
CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	7
	A. ANTECEDENTES.....	7
	B. ASPECTOS GENERALES	9
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: RITUXIMAB	10
III.	METODOLOGÍA	11
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	11
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	12
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	12
IV.	RESULTADOS.....	13
	A. GUÍAS CLÍNICAS.....	15
	B. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	17
	C. ENSAYOS CLÍNICOS	20
V.	DISCUSIÓN.....	27
VI.	CONCLUSIONES	31
VII.	RECOMENDACIONES	32
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El lupus eritematoso sistémico (LES), es una enfermedad autoinmune crónica, que afecta las células de distintos tejidos y órganos tales como la piel, riñones, corazón, pulmones, cerebro, vasos sanguíneos y articulaciones. Una de las manifestaciones más comunes son las hematológicas; la trombocitopenia es una de estas complicaciones.
- La trombocitopenia puede darse por distintas razones, tales como destrucción de las plaquetas mediado por el sistema inmune (como en el caso de trombocitopenia inmune) , por el consumo de plaquetas en los casos en los que también se presenta anemia hemolítica microangiopática (i.e., púrpura trombocitopénica trombótica, TTP por sus siglas en inglés) o por un problema en la producción de plaquetas, el cual puede ser ocasionada por el uso de distintas drogas incluyendo drogas para el mismo tratamiento de LES (i.e., inmunosupresores)
- En la mayoría de los casos de trombocitopenia en pacientes con LES, el mecanismo de acción es similar al que se da en pacientes con trombocitopenia inmune (ITP). En LES se la trombocitopenia se define como un recuento de plaquetas $< 100.000 /\mu\text{L}$ en ausencia de otras causas, incluyendo el uso de ciertos medicamentos. La prevalencia de trombocitopenia en LES es de aproximadamente 7%-30%, pudiendo ser la primera manifestación de dicha enfermedad; puede presentarse de forma aguda y severa, generalmente asociada a LES activo, o de manera crónica.
- Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que tiene como blanco el antígeno de transmembrana (CD20) expresado en los estadios intermedios de maduración de los linfocitos B. Una vez que este anticuerpo se une a CD20 bloquea su activación y diferenciación, lo que resulta en la eliminación de los linfocitos B, las células B de memoria y las células plasmáticas de vida corta; disminuyendo especialmente su función como célula presentadora de antígenos (APC por sus siglas en inglés). Asimismo, la disminución de linfocitos B modifica los niveles de linfocitos T reguladores, los cuales se encargan de modular la respuesta inmune, lo que podría suponer un beneficio clínico. Por último, la disminución de las citoquinas producida por los linfocitos B también podría estar involucrada en el mecanismo de acción de rituximab. Sin embargo, a la fecha rituximab no ha logrado demostrar un beneficio adicional al placebo en ensayos clínicos aleatorizados y controlados diseñados específicamente para evaluar el uso de rituximab en pacientes con LES y pacientes con ITP. Por otro lado, no existen ensayos clínicos realizados en pacientes con ITP secundaria a LES.



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI, no aprueba el uso de rituximab para el tratamiento de LES, ITP ni de ITP secundaria a LES en pacientes refractarios a terapia estándar.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación del medicamento rituximab con relación a su uso en pacientes con trombocitopenia inmune secundaria a lupus eritematoso sistémico refractario a tratamiento con glucocorticoides, inmunosupresores e inmunoglobulinas. Se realiza esta evaluación a solicitud de la Dra. María Patricia Ramos Valencia a través del Comité Farmacológico del Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

Así, la Red Asistencial Rebagliati siguiendo la **Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso de Rituximab fuera del petitorio según la siguiente pregunta PICO:

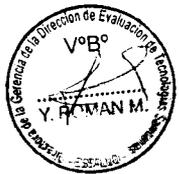
P	Paciente mujer de 41 años con plaquetopenia severa por lupus eritematoso sistémico refractario a tratamiento estándar.
I	Tratamiento con rituximab 2 gramos al año vía endovenoso
C	Inmunoglobulina humana, ciclofosfamida y pulsos metilprednisolona (refractario)
O	Remisión de plaquetopenia severa en paciente con lupus eritematoso refractario a tratamiento estándar

Luego de reuniones técnicas con la médico reumatóloga Dra. María Patricia Ramos Valencia, el médico reumatólogo Dr. Eduardo Cabello León y el médico internista Dr. Gabriel Vidal Domínguez, en conjunto con representantes del equipo evaluador del IETSI, se estableció que existían diferentes formas de abordar la búsqueda de la pregunta PICO original. Con la finalidad de satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud de la presente evaluación, así como las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original en tres preguntas PICO finales. Estas preguntas además de facilitar la evaluación del fármaco solicitado y reducir el riesgo de sesgo de selección de los estudios y/o publicaciones que se incluirán en el presente dictamen, permitirán tomar en consideración más de una aproximación de búsqueda con respecto a la condición de salud y los desenlaces de interés. Así, las tres versiones finales de las preguntas PICO con la que se realizará la presente evaluación son las siguientes:

P	Pacientes adultos con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico refractario a tratamiento estándar (i.e., glucocorticoides e inmunosupresores)
I	Rituximab 500mg (2 gr al año vía endovenoso)
C	Tratamiento de soporte Terapia con corticoides
O	Compromiso hematológico Compromiso renal Compromiso neurológico Calidad de vida Eventos adversos

P	Pacientes adultos con diagnóstico de trombocitopenia inmune idiopática primaria sin respuesta a tratamiento estándar (i.e., glucocorticoides, inmunoglobulina e inmunosupresores)
I	Rituximab 500mg (2 gr al año endovenoso)
C	Tratamiento de soporte Terapia con corticoides Esplenectomía
O	Aumento de plaquetas (desenlace intermedio) Disminución de riesgo de sangrado mayor (desenlace final) Calidad de vida Eventos adversos

P	Pacientes adultos con diagnóstico de trombocitopenia inmune secundaria a lupus eritematoso sistémico sin respuesta a tratamiento estándar
I	Rituximab 500mg (2 gr al año endovenoso)
C	Tratamiento de soporte Terapia con corticoides Esplenectomía
O	Aumento de plaquetas (desenlace intermedio) Disminución de riesgo de sangrado mayor (desenlace final) Calidad de vida Eventos adversos



B. ASPECTOS GENERALES

El lupus es una enfermedad autoinmune crónica, en la cual el cuerpo ataca a las células sanas, mediante la producción de anticuerpos específicos para componentes del núcleo de la célula(1). Esta enfermedad afecta las células de distintos tejidos y órganos tales como la piel, riñones, corazón, pulmones, cerebro, vasos sanguíneos y articulaciones(2), ocasionando diversas manifestaciones clínicas tales como rash, artritis, serositis, nefritis, convulsiones, psicosis, anemia hemolítica y citopenia (e.g., trombocitopenia)(3,4). Según la fundación de Lupus de América, se estima que dentro de la población total de Estados Unidos alrededor de 1.5 millones de personas sufren de lupus y a nivel mundial esta cifra asciende hasta aproximadamente los 5 millones de personas(5). La forma más común de lupus se conoce como lupus eritematoso sistémico (LES) (70% de los casos de lupus)(6).

Aunque muchas veces se usa el término LES de forma indistinta para referirse a lupus de forma general, LES a diferencia de otros tipos de lupus, -como por ejemplo el lupus eritematoso discoide que afecta la piel- se caracteriza por poder afectar a cualquiera de los tejidos/órganos mencionados previamente(2); Es decir, no se limita a un órgano específico. La prevalencia de LES es mayor entre los 15 y 44 años siendo, dentro de este grupo etario, más común en mujeres (90%) que en hombres(6).

Debido a la etiología multifactorial de LES, al amplio rango de manifestaciones clínicas que se presentan en los pacientes que padecen dicha enfermedad, a la evolución de su sintomatología en el tiempo y los periodos de quiescencia y exacerbaciones de la enfermedad; su diagnóstico, en la mayoría de casos, supone un reto(3,7). Por otro lado, se ha probado la importancia del rol de los anticuerpos antinucleares de DNA de doble cadena en la patogénesis de esta enfermedad, lo que ha generado que la positividad de la prueba para anticuerpos anti DNA de doble cadena sea parte importante del diagnóstico de LES(8). En términos generales, el diagnóstico de esta enfermedad se basa en un conjunto de pruebas inmunológicas (e.g., anticuerpos anti-dsDNA) y clínicas, las cuales se resumen en los criterios elaborados por El American College of Rheumatology (colegio americano de reumatología, ACR)(7), y son validados por el sistema de clasificación de la Systemic Lupus International Collaborating Clinics (Clínicas Colaboradoras Internacionales de Lupus Sistémico, SLICC)(9).

En las personas con LES, una de las manifestaciones más comunes son las hematológicas; la trombocitopenia es una de estas complicaciones. Esta puede darse por distintas razones, tales como destrucción de las plaquetas mediado por el sistema inmune (como en el caso de trombocitopenia inmune¹), por el consumo de plaquetas en los casos en los que también se presenta anemia hemolítica microangiopática (i.e., púrpura trombocitopénica trombótica, TTP por sus siglas en inglés) o por un problema

¹ También conocida como purpura trombocitopenia inmune o purpura trombocitopenia idiopática (ITP, por sus siglas en inglés)

en la producción de plaquetas, el cual puede ser ocasionada por el uso de distintas drogas incluyendo drogas para el mismo tratamiento de LES (i.e., inmunosupresores)(10). En la mayoría de los casos de trombocitopenia en pacientes con LES, el mecanismo de acción es similar al que se da en pacientes con trombocitopenia inmune, en la cual los anticuerpos se unen a las plaquetas y luego éstas son fagocitadas en el bazo (11). Es de notar que aún no queda claro si la manifestación de TTP en los pacientes con LES es coincidencia (i.e., se presenta como una enfermedad concomitante) o está realmente asociada a LES (i.e., se presenta como una enfermedad secundaria a LES o como uno de los signos de LES)(10).

Como se mencionó previamente, el mecanismo de acción más común que causa trombocitopenia en pacientes con LES es similar al que ocurre en ITP (i.e., destrucción de las plaquetas mediado por el sistema inmune). La ITP es un síndrome ocasionado por el bajo número de plaquetas en sangre (menos de 150,000 plaquetas por uL o 150×10^9 plaquetas por litro)(12,13). Esta disminución del número de plaquetas ocasiona sangrados, formación de moretones y extravasación de eritrocitos por daño en los capilares lo que ocasiona la formación de puntos rojos llamados petequias. Adicionalmente, en algunos casos severos de trombocitopenia también puede haber hemorragia intracraneal(14). La ITP puede ser primaria (i.e., no está asociada a ninguna condición), secundaria (i.e., asociada a condiciones como VIH, hepatitis C leucemia linfocítica crónica o LES) y también puede darse inducida por algún fármaco(15). La prevalencia de trombocitopenia en LES es de aproximadamente 7%-30%(16), pudiendo ser la primera manifestación de dicha enfermedad(17); puede presentarse de forma aguda y severa, generalmente asociada a LES activo, o de manera crónica. Las indicaciones para tratar ITP en pacientes con LES son similares a las indicaciones utilizadas para los pacientes con ITP sin presencia de LES(15). Sin embargo, en algunos pacientes la trombocitopenia es parte de la exacerbación de LES, en este grupo el tratamiento estándar utilizado para tratar LES también mejora el número de plaquetas(18).

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: RITUXIMAB

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que tiene como blanco el antígeno de transmembrana (CD20)(19,20) expresado en los estadios intermedios de maduración de los linfocitos (21). Una vez que este anticuerpo se une a CD20 bloquea su activación y diferenciación, lo que resulta en la eliminación de los linfocitos b, las células B de memoria y las células plasmáticas de vida corta; disminuyendo especialmente su función como célula presentadora de antígenos (APC por sus siglas en inglés). Asimismo, la disminución de linfocitos B modifica los niveles de linfocitos T reguladores, los cuales se encargan de modular la respuesta inmune, lo cual podría suponer un beneficio clínico (22,23). Por último, la disminución de las citoquinas producida por los linfocitos B también podría estar involucrada en el mecanismo de acción de rituximab(24).



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

El paciente que inspiró la presente pregunta PICO tiene un diagnóstico de LES con complicaciones hematológicas, específicamente trombocitopenia, que ha progresado a tratamiento con glucocorticoides, inmunoglobulina e inmunosupresores. Debido a las diferentes formas de abordar la condición de interés y con la finalidad de lograr ser lo más sensibles posibles a la hora de incluir evidencia que permita responder a la pregunta PICO original del presente dictamen, se consideraron tres preguntas PICO finales, las cuales incluyen 1) pacientes con LES, 2) pacientes con ITP (i.e., trombocitopenia inmune por cualquier causa) y 3) pacientes con trombocitopenia secundaria a LES. Si bien la pregunta PICO original parecería encajar mejor con la tercera opción de pregunta PICO final (i.e., pacientes con trombocitopenia secundaria a LES), se consideró una pregunta que incluyera pacientes con ITP de forma general, contemplando la posibilidad de que la trombocitopenia fuese concomitante y no secundaria a LES. Asimismo, se consideró otra pregunta PICO considerando toda la población con LES, para así lograr tener más sensibilidad al momento de seleccionar los estudios a incluir en la presente evaluación, sin riesgo de perder especificidad, ya que de igual modo se incluyeron a pacientes con ITP y con trombocitopenia secundaria a LES. Es por ello que se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de rituximab para el tratamiento de lupus eritematoso sistémico (LES), trombocitopenia inmune (ITP) y trombocitopenia inmune secundaria a lupus eritematosos sistémico (ITP asociada a LES).

Estas búsquedas se realizaron en las bases de datos de MEDLINE y TRIPDATABASE. Una vez identificado los artículos que respondían a las tres preguntas PICO, se pasó a revisar la bibliografía incluida en dichos artículos seleccionados, con la finalidad de identificar algún artículo no identificado previamente en la búsqueda inicial. Adicionalmente, se hizo una búsqueda complementaria en www.clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos aún en elaboración o que no hayan sido publicados. Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Cochrane Collaboration y The Agency for Healthcare Research and Quality (AHQR). Por último, también se buscaron guías de práctica clínica en grupos dedicados específicamente a la investigación y estudio de LES (i.e., EULAR y ACR) y de condiciones hematológicas (i.e., sociedad americana de hematología).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos generales: rituximab, rituxan, mabthera, trombocytopenia[Mesh], trombocytopenia "systemic lupus erythematosus", Lupus Erythematosus, Systemic [Mesh]

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica, evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis y ensayos clínicos de fase III que permitieran responder a las tres preguntas PICO formuladas. Adicionalmente, se hizo una revisión de los ensayos clínicos incluidos en las revisiones sistemáticas y/o los meta-análisis encontrados para así corroborar que el presente trabajo incluyera todos los ensayos clínicos que pudieran responder a la pregunta PICO de interés. En el caso en que dichas revisiones o meta-análisis fueran de baja calidad o no solo incluyeran estudios de tipo ensayos clínicos, se optó por resumir y evaluar solo los ensayos clínicos de forma separada en la sección de ensayos clínicos y no incluir la revisión y/o meta-análisis completa. Con respecto a las GPC, solo se seleccionaron aquellas que mostraran el nivel de evidencia utilizado para cada recomendación. En relación a las evaluaciones de tecnologías sanitarias, se permitió incluir documentos como "NICE advice" los cuales si bien no tienen el nivel de formalidad de una evaluación, sí presentan evidencia obtenida de forma sistemática y valorada críticamente. Por último, en el caso de ensayos clínicos si bien, como se menciona previamente, se priorizan los ensayos de fase III, de no encontrarse ningún ensayo de fase III se aceptó incluir ensayos de fase II.



IV. RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de rituximab se expandió para considerar de forma amplia la población de las tres preguntas consideradas en la presente evaluación, considerando a pacientes que fueran refractarios a tratamiento que incluyen glucocorticoides, inmunoglobulinas e inmunosupresores. Primero, se realizó una búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de rituximab como tratamiento de LES en pacientes refractarios a tratamiento estándar (los cuales incluyen glucocorticoides e inmunosupresores). Luego se realizó una búsqueda en pacientes con trombocitopenia inmune idiopática refractarios a tratamiento estándar (incluyendo también glucocorticoides e inmunoglobulina humana intravenosa). Por último, se realizó una búsqueda en pacientes con trombocitopenia inmune secundaria a LES. Con respecto a esta última búsqueda (i.e., pacientes con trombocitopenia inmune secundaria a LES) no se encontraron guías, evaluaciones de tecnología sanitaria, revisiones sistemáticas, ni ensayos clínicos específicos para esta población en particular. Sin embargo, sí se encontró una GPC de LES que menciona el tratamiento para pacientes con manifestaciones hematológicas. Asimismo, cierta información de la evidencia encontrada para LES e ITP podría también ser aplicable a pacientes con LES que manifiestan trombocitopenia. Así, se presenta la evidencia disponible, de dos de las tres preguntas PICO consideradas en el presente dictamen (i.e., para población con LES y para población con ITP), en guías de práctica clínica, evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas/meta-análisis y ensayos clínicos.

Guías Clínicas

Lupus eritematosos sistémico (LES)

Se encontraron tres guías de práctica clínica con respecto a lupus eritematoso sistémico: la recomendaciones para el manejo de lupus eritematoso sistémico realizadas por EULAR en el año 2008; la guía para la definición de caso, tratamiento y el manejo de nefritis lúpica, realizada por el Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés) en el año 2012; y una guía sobre lupus eritematoso sistémico realizada por el gobierno de Canarias España del año 2015.

Trombocitopenia inmune (ITP)

Se encontró una guía para el manejo de ITP realizada por la sociedad americana de hematología en el año 2011

Evaluación de tecnologías

Lupus eritematosos sistémico (LES)

No se encontraron evaluaciones de tecnologías sanitarias, solo se encontró una política de uso de fármaco realizada por el Servicio Nacional de Salud de Inglaterra (NHS

England, por sus siglas en inglés) para el uso de rituximab en ciertos casos de LES. Sin embargo, esta política no se incluye en la presente evaluación, ya que no constituye un documento de evaluación crítica de la evidencia utilizada para la toma de decisión.

Trombocitopenia inmune (ITP)

No se encontraron evaluaciones de tecnologías sanitarias. Sin embargo, se incluye un “NICE advice” el cual es un documento que resume y evalúa de forma crítica la evidencia pero sin llegar a tener el nivel de formalidad de una guía o una evaluación de tecnología.

Revisiones sistemáticas/ Meta-análisis

Lupus eritematosos sistémico (LES)

Todas las revisiones sistemáticas y/o meta-análisis que se encontraron se basaron en estudios observacionales y en dos ensayos clínicos (i.e. EXPLORER y LUNAR) los cuales se incluyen y detallan en el presente dictamen.

Trombocitopenia inmune (ITP)

Se encontró una meta-análisis, el cual es incluido en la revisión realizada por NICE (i.e., NICE advice) y detallado en sección de evaluación de tecnologías sanitarias.

Ensayos Clínicos

Lupus eritematosos sistémico (LES)

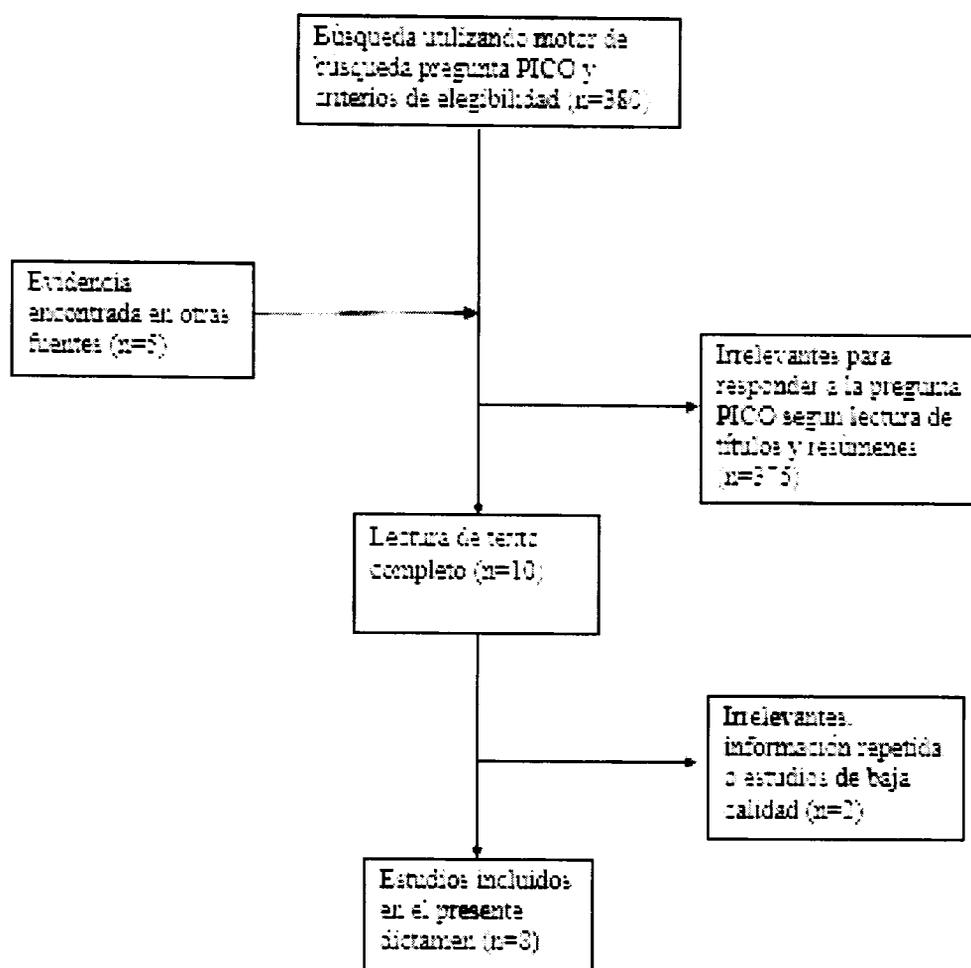
Solo se identificaron dos ensayos clínicos de fase III, controlados y aleatorizados: el EXPLORER y LUNAR. Ambos estudios fueron realizados para evaluar la eficacia de rituximab, en comparación a placebo, en pacientes con LES. En el ensayo EXPLORER se estudió la eficacia de rituximab más prednisolona en pacientes refractarios a inmunosupresores y en el ensayo LUNAR se estudió la eficacia de rituximab en conjunto con inmunosupresores en una población particular de LES (los cuales presentan nefritis lúpica) refractarios a inmunosupresores. Si bien este último ensayo no evalúa el efecto de rituximab en población general de LES se decidió incluir debido a que la nefritis lúpica es una manifestación de la enfermedad de fondo (LES), por lo tanto también brinda información que permite responder a la población de la pregunta PICO y permite observar si es que existe o no consistencia con el ensayo EXPLORER.

Trombocitopenia inmune (ITP)

Se identificó un ensayo clínico controlado y aleatorizado de fase III: el RITP. Este ensayo tuvo como objetivo evaluar la eficacia de rituximab (como opción alterna a la esplenectomía) en comparación a placebo en pacientes con trombocitopenia inmune expuestos previamente a corticoesteroides.



Flujograma de Selección de Bibliografía Encontrada



A. GUÍAS CLÍNICAS

Lupus eritematoso sistémico (LES)

La guía de EULAR para el manejo de LES realizada por ESCIST 2007(25). Con respecto al uso de rituximab solo se menciona que existen ensayos pequeños y no controlados que sugieren que podría haber una respuesta clínica significativa en algunos de los pacientes con nefritis lúpica refractarios a ciclofosfamida. Sus recomendaciones generales para el tratamiento de LES son las siguientes: glucocorticoides y /o antimaláricos en pacientes que no presenten complicaciones en órganos principales. La recomendación del uso de estos fármacos está basada en ensayos clínicos aleatorizados y controlados, los cuales brindan una fuerza de recomendación A, la cual se basa en evidencia de ensayos clínicos de los cuales no se

tiene dudas sobre su validez. Por otro lado, se recomienda el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), de manera prudente, en pacientes con un menor riesgo a estas complicaciones en órganos principales. Sin embargo, la recomendación de estos fármacos no está basada en estudios. Por lo tanto, tiene una fuerza de recomendación D y no tiene categoría de evidencia. Por último, en el caso de pacientes que no respondan a los tratamientos mencionados previamente o en los cuales las dosis de corticoesteroides no se hayan podido disminuir, se recomienda inmunosupresores como azatioprina (AZA), micofenolato mofetil (MMF) y metotrexano (MTX). El uso de azatioprina se basa en evidencia de estudios observacionales prospectivos controlados o estudios cuasi experimentales (es decir no aleatorizados) con una fuerza de recomendación B, es decir que a pesar de que la evidencia no proviene de ensayos clínicos aleatorizados meta-análisis, no existe duda de la validez de la evidencia. Por otro lado, la recomendación del uso de micofenolato mofetil proviene de evidencia de estudios no controlados y tiene una fuerza de recomendación D, es decir que existe dudas sobre la validez de dicha evidencia. Finalmente, el uso de metotrexano tiene evidencia basada en ensayos clínicos aleatorizados y controlados con una fuerza de recomendación A, es decir que no existen dudas de la validez de dicha evidencia.



La guía del Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés) para la definición de caso, el tratamiento y el manejo de nefritis lúpica 2012(26), recomienda el uso de rituximab en caso específicos de nefritis lúpica en pacientes que no mejoran o han empeorado luego de haber recibido por seis meses de terapia inducida o han fallado a ciclofosfamida (CYC) y a MMF. Esta recomendación está basada en un nivel de evidencia de tipo C, es decir que la evidencia proviene de opinión de expertos y serie de casos.



La guía del ministerio de sanidad del gobierno de Canarias-España para LES 2015(27), aborda el tratamiento para las diferentes citopenias en los pacientes con LES que presentan manifestaciones hematológicas. Con respecto al uso de terapias biológicas se sugiere usar rituximab en pacientes que no respondan a tratamiento con inmunosupresores de primera línea y presenten complicaciones renales, neurológicas o hematológicas graves. Sin embargo, esta sugerencia tiene una recomendación grado C, es decir que la evidencia utilizada para esta recomendación se basa en estudios con un nivel de evidencia 2+ (i.e., "estudios de cohortes o caso-control bien realizados con bajo riesgo de sesgo y una moderada probabilidad de establecer relación causal"), la cual es directamente aplicable a la población blanco y existe gran consistencia entre toda la evidencia utilizada. Asimismo, esta recomendación también puede basarse en evidencia científica extrapolada de estudios clasificados como 2++ (i.e., "revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohorte o de casos-control. Estudios de cohorte y caso-control con riesgo muy bajo de sesgo y alta probabilidad de establecer relación causal.) Es de notar que ninguna de la evidencia utilizada para esta recomendación proviene de ensayos clínicos aleatorizados y controlados.

Trombocitopenia inmune (ITP)

La guía para ITP de la sociedad Americana de Hematología 2011(28), como primera línea de tratamiento se sugiere largos cursos de corticoesteroides (Grado de recomendación 2B) en el caso de necesitarse un aumento rápido de plaquetas se recomienda utilizar corticoesteroides en conjunto como inmunoglobulina intravenosa (IVIg) (Grado de recomendación 2B). El nivel de la evidencia para ambas recomendaciones se basa en ECAs con limitaciones importantes o en evidencia fuerte pero proveniente de estudios observacionales. Asimismo, la fuerza de la recomendación indica un bajo grado de confianza de que el desenlace deseable sobrepase al no deseable. Por otro lado, para pacientes que no responden o recaen luego del tratamiento con corticoides se recomienda realizar esplenectomía (Grado de recomendación 1B) o agonistas del receptor de trombopoyetina para pacientes que tienen contraindicada la esplenectomía o pacientes que tienen un mayor riesgo de sangrado y que han recaído luego de la esplenectomía (Grado de recomendación 1B). El nivel de la evidencia para ambas recomendaciones se basa en ECAs con limitaciones importantes o en evidencia fuerte pero proveniente de estudios observacionales y la recomendación es fuerte ya que el beneficio es mayor que el riesgo. Asimismo, esta guía sugiere, para pacientes a los que se les ha realizado esplenectomía, el uso de agonistas de trombopoyetina si han fallado a retratamiento con corticoesteroides o IVIg y existe riesgo de sangrado (Grado de recomendación 2C). Por último, esta GPC sugiere el uso de rituximab para pacientes que han fallado a primera línea de tratamiento con corticoesteroides, IVIg o esplenectomía (Grado de recomendación 2C). Sin embargo, la evidencia para estas dos últimas recomendaciones provienen de ECAs con limitaciones importantes, de estudios observacionales débiles o de evidencia indirecta y la recomendación es débil, indicando un bajo grado de confianza de que el desenlace deseable sobrepase al no deseable.

B. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Trombocitopenia inmune (ITP)

NICE 2014(29). Realizó un "NICE advice", un documento similar a una evaluación de tecnología sanitaria o guía de práctica clínica, pero de menor alcance; cuyo objetivo es la evaluación crítica de la evidencia con la finalidad de brindar una ayuda para la toma de decisión. Así, en este documento se resume y discute la mejor evidencia disponible sobre el uso de rituximab para el tratamiento de ITP en adultos, jóvenes y niños.

Con respecto a evidencia en adultos, la cual es la población de interés de la presente pregunta PICO; este documento incluye un meta-análisis (i.e., Auger et al 2012), dos

ensayos clínicos aleatorizados y controlados que fueron publicados luego del meta-análisis (Arnold et al 2012 y Gudbrandsdottir et al 2013) y un estudio observacional de cohorte retrospectiva (Moulis et al, 2013).

El meta-análisis realizado por Auger et al 2012, incluyó 19 estudios, de los cuales 4 fueron ensayos clínicos aleatorizados y 15 fueron estudios observacionales. En este meta-análisis no se compara rituximab con otro tratamiento, solo se describen los resultados obtenidos para los pacientes tratados con rituximab. Los desenlaces primarios evaluados en este meta-análisis fueron la tasa de respuesta global (definida como conteo de plaquetas por encima de 50×10^9 plaquetas por litro) y tasa de respuesta completa (cuya definición varió según el estudio, por lo tanto se consideró como un conteo de plaquetas mayor a 100×10^9 por litro o mayor a 150×10^9 por litro). Asimismo, los desenlaces secundarios incluyeron la respuesta global y completa al año de tratamiento, tiempo de respuesta, media del conteo de plaquetas en los pacientes que presentaron respuesta y duración de la respuesta.

Con respecto a los desenlaces primarios y la respuesta global y completa al año, se estimó una tasa de respuesta global luego de empezado el tratamiento de 57% (IC95%: 48% a 65%) y al año de tratamiento también de 57% (IC95%: 35%-76%). Sin embargo, los porcentajes de tasa de respuesta global luego de tratamiento y al año de tratamiento tienen un amplio rango de variación. La mayoría de análisis tuvo una heterogeneidad moderada a alta. Asimismo, se estimó una tasa de respuesta completa de 41.5% (IC95% 33% a 50%) y de 40% (IC95% 31% a 49%) al año de tratamiento. De igual forma el rango de variación de la tasa de respuesta fue amplio y existió heterogeneidad moderada a elevada en la mayoría de los análisis.

Por último, en relación a los otros desenlaces secundarios, se estimó una media de tiempo de respuesta de 6.34 semanas (IC95% 2.83 a 9.85), la media de conteo de plaquetas incremento a 200×10^9 (IC95% 129×10^9 a 271×10^9) plaquetas por litro y la mediana de duración de respuesta fue de 49 (IC95% 17 a 60) semanas.

En relación a los dos ensayos clínicos incluidos en dicha revisión, el ensayo publicado por Arnold et al 2012, fue un ensayo de fase II aleatorizado, controlado y doble ciego, el cual tuvo como objetivo comparar rituximab con placebo, como terapia adyuvante, en pacientes diagnosticados con trombocitopenia inmune primaria o reincidentes. Se incluyeron pacientes a los cuales no se les hubiera realizado una esplenectomía y que tuvieran un conteo de plaquetas menor a 30×10^9 por litro. Se incluyó un total de 60 pacientes (33 pacientes para el grupo de rituximab y 27 para el grupo placebo). Adicionalmente, todos los pacientes recibieron tratamiento estándar. El desenlace principal fue la falla al tratamiento, el cual se definió como un conteo de plaquetas menor a 50×10^9 por litro, sangrado significativo, tratamiento de rescate por trombocitopenia severa, sangrado o procedimiento invasivo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a este desenlace (RR: 0.81; IC95%: 0.59-1.11). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los



desenlaces secundarios: tasa de respuesta completa (RR 1.15; IC95%: 0.68 a 1.95), tasa de respuesta global (RR 0.86; IC95%: 0.60 a 1.22) y calidad de vida (dominio físico: $p=0.45$ y dominio mental: $p=0.32$). Con respecto a eventos adversos, se reportaron dos eventos adversos serios en el grupo de rituximab, un paciente con enfermedad del suero y otro que tuvo una caída accidental; en el grupo de placebo solo se reportó un evento adverso serio de hemorragia adrenal. Se presentó una mayor frecuencia de reacciones a la infusión en el grupo de rituximab que en el grupo placebo (20 vs 10).

Por otro lado, el ensayo publicado por Gudbrandsdottir et al 2013, fue un ensayo de fase III controlado, aleatorizado y abierto, cuyo objetivo fue compara rituximab en combinación con dexametasona (glucocorticoide) en comparación a dexametasona sola en pacientes con trombocitopenia inmune primaria. Se incluyeron pacientes a los cuales no les hubiera realizado una esplenectomía, cuyo conteo de plaquetas fue de 25×10^9 por litro o menor o que tuvieran un conteo de 50×10^9 por litro o menor pero que tuvieran síntomas de sangrando concomitantes. En total, se incluyeron 137 pacientes (63 para el grupo de rituximab en combinación con dexametasona y 74 para el grupo de dexametasona sola). El desenlace principal fue la respuesta parcial (definida como un conteo de plaquetas de 50×10^9 por litro) o completa (definida como un conteo de plaquetas de 100×10^9 por litro) sostenida a los seis meses. El análisis de este desenlace principal se realizó en la población por intención a tratar y se observó una diferencia estadísticamente significativa favoreciendo al grupo que recibió rituximab con dexametasona en comparación al que recibió dexametasona sola ($p=0.01$). Con respecto a los desenlaces secundarios, se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al tiempo de respuesta sostenida a los 12 meses de seguimiento ($p<0.05$, no se reporta el número exacto) y con respecto al tiempo de rescate ($p=0.007$), en ambos casos favoreciendo al grupo de rituximab más dexametasona en comparación al grupo de dexametasona sola. En relación al desenlace secundario de número de pacientes a los cuales se les realizo esplenectomía no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.8$). Por último, los eventos adversos más comunes fueron la fatiga, el mareo, el dolor de cabeza, epigastritis y ansiedad. Solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con respecto a dolor articular y muscular, fiebre y ansiedad. El dolor articular y muscular y la fiebre se dieron con mayor frecuencia en el grupo de rituximab más dexametasona a diferencia de ansiedad que se dio con mayor frecuencia en el grupo de dexametasona sola; y ansiedad para el grupo de dexametasona sola. Asimismo, también hubieron más eventos adversos serios en el grupo de rituximab que en el grupo de dexametasona sola (16 eventos y una muerte vs 9 eventos, $p=0.04$).

Por último, con respecto al estudio observacional publicada por Moulis et al 2013, se basó en una cohorte retrospectiva que cuyo objetivo fue comparar rituximab con esplenectomía en pacientes con trombocitopenia inmune primaria. Se siguió a un total de 105 adultos. El desenlace primario fue muerte u hospitalización a causa de sangrado o infección. Se ajustó por puntaje de propensión y no se encontró diferencias estadísticamente significativas ($p=0.7$). Se menciona que no hubo diferencias



estadísticamente significativas en la frecuencia de pacientes hospitalizados por infección (7 en el grupo de rituximab vs 6 en el grupo con esplenectomía). Sin embargo, no se reportan valores p.

Al momento que NICE realizó este documento, la evidencia disponible provenía de estudios observacionales que no tenían grupo comparador o de ensayos clínicos, que si bien tenían grupo comparador, poseían ciertas limitaciones importantes. Por ejemplo, en el caso del ensayo publicado por Arnold et al 2012, un ensayo de fase II que a pesar de ser doble ciego y tener brazo comparador, no solo tenía la limitación per se de un ensayo de fase II y un número limitado de pacientes, sino que en una encuesta realizada a los pacientes se observó que la mayoría de dichos pacientes pudo determinar a qué grupo de tratamiento había sido asignado; esta característica es importante dado que evidencia que el cegamiento no se realizó de la mejor manera, lo que pudo haber afectado alguno de los resultados (e.g., calidad de vida). Por otro lado, con respecto al ensayo de fase III publicado por Gudbrandsdottir et al 2013, NICE menciona que una de las limitaciones de este ensayo fue el comparador utilizado el cual es un corticoesteroide utilizado como tratamiento de primera línea para ITP, mientras que rituximab está pensando como un tratamiento de segunda. Sin embargo, con respecto a la preguntas PICO del presente dictamen, existirían dos limitaciones más relevantes que la mencionada por el NICE (adicionales a que es un ensayo sin cegamiento). En primer lugar, la intervención de este ensayo no se ajusta de forma precisa a la intervención de ninguna de nuestras preguntas PICO y en segundo lugar, este ensayo excluye a pacientes con trombocitopenia secundaria a cualquier otra enfermedad; por lo tanto, este ensayo tampoco nos ayudaría a contestar la pregunta PICO de ITP secundaria a LES. Finalmente, por todo lo expuesto, en esta revisión NICE concluye que debido al bajo nivel de evidencia encontrado y a las limitaciones de los dos ensayos clínicos (al momento de la revisión) no se puede tomar determinar la eficacia y seguridad del uso de rituximab.

Sin embargo, luego de realizado este NICE advice, en el 2015 se publicaron los resultados del ensayo RITP publicado en Ghanima et al 2015, el cual se detalla en la sección de ensayos clínicos.

C. ENSAYOS CLÍNICOS

Lupus eritematosos sistémico (LES)

Merril et al 2010 (30) Ensayo clínico de fase II/III controlado, doble ciego y multicéntrico. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de rituximab, por un periodo de 52 semanas, en pacientes con LES moderado a severo que estuvieran recibiendo inmunosupresores y prednisona. Se incluyeron pacientes entre 16 y 75 años de edad, que cumplieran con 4 criterios ACR para LES. Además, dichos pacientes tenían que tener un resultado positivo para el examen de anticuerpos antinucleares, uso

estable de un inmunosupresor y enfermedad activa al momento del tamizaje. Este último criterio de inclusión se definió como tener por lo menos un órgano con puntaje A en la evaluación según el sistema de evaluación de la actividad de lupus del grupo evaluador de lupus de las islas británicas (British Isles Lupus Assessment Group, BILAG), es decir con actividad severa de la enfermedad o dos a más órganos con un puntaje B en la evaluación BILAG, es decir actividad moderada de la enfermedad.

Por otro lado, se excluyeron a todos los pacientes que tuvieran lupus severo a nivel de sistema nervioso central o que amenazara algún órgano o cuya condición requiriera un uso significativo de esteroides o un tratamiento reciente con ciclofosfamida o algún inhibidor de calcineurina, así como también pacientes que tuvieran historia de cáncer, infecciones recurrentes o crónicas, enfermedades no controladas, pacientes embarazadas o en planificación de embarazo. Por último, también se excluyeron pacientes que hubieran recibido previamente un tratamiento dirigido a células B, que tuvieran niveles de aspartame o alanina aminotransferasas mayores a 2.5 veces el límite superior normal, niveles de lipasa mayores 2 veces el límite superior normal, una cuenta de neutrófilos menor a $1.0 \times 10^3/\text{ul}$, serología positiva para hepatitis B o C, concentración de hemoglobina menor a 7 mg/dl (exceptuando casos de anemia hemolítica por LES), niveles de creatinina menores a 2.5 mg/dl y conteo de plaquetas menor a 10,000 ul. Es importante recalcar que este último criterio de exclusión permite incluir a pacientes con manifestación de trombocitopenia a causa del lupus, ya que el punto de corte para definir trombocitopenia es de un conteo de plaquetas menor a 150000ul. Se aleatorizó un total de 257 pacientes en una razón de 2:1, con lo que se obtuvo 169 pacientes para el brazo de rituximab + prednisolona (dosis de 1000mg con 14 días de separación) y 88 pacientes para el brazo placebo+ prednisolona, de los cuales solo el 73% y el 71%, respectivamente, completaron el estudio hasta la semana 52.

La pregunta PICO para el uso de rituximab en LES incluye como desenlace la evaluación del compromiso renal, hematológico y neurológico. Este ensayo evalúa los desenlaces clínicos de respuesta al tratamiento usando el índice BILAG(31) (El índice BILAG es una herramienta que permite observar la actividad de la enfermedad en los diferentes órganos afectados) y la calidad de vida utilizando el índice de calidad de vida de lupus (LupusQoL) incluyendo dolor y fatiga. Este ensayo también incluye una evaluación de los eventos adversos. Así, este ensayo permite evaluar la calidad de vida, los eventos adversos. Sin embargo, el compromiso renal, neurológico y hematológico si bien están considerados dentro del puntaje BILAG, en el estudio no se evalúa de forma separada sino como un puntaje global. Adicionalmente, cabe resaltar que en las características basales de los pacientes, se observa una mayor proporción de pacientes con un BILAG B en el dominio neurológico en el grupo de rituximab en comparación al grupo placebo.

El desenlace primario incluyó alcanzar y mantener una respuesta mayor o parcial hasta la semana 52. Se consideró no haber obtenido una respuesta clínica si es que no se alcanzó respuesta mayor o parcial o si los pacientes salieron del estudio antes de la

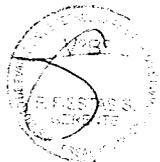


semana 52. Los desenlaces secundarios incluyeron el área bajo la curva menos la línea base ajustada por el tiempo (the time-adjusted area under the curve minus baselin, AUCMB) del puntaje BILAG obtenido en las 52 semanas que duró el estudio, la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta mayor en la semana 52, la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta parcial en la semana 52, la proporción de pacientes con un puntaje BILAG C o mejor para todos los órganos a la semana 24, el tiempo libre hasta un episodio moderado o severo de la enfermedad, mejora en la calidad de vida y la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta mayor con una dosis de prednisona menos a 10mg por día desde la semana 24 a la 52. Se evaluaron los eventos adversos según los criterios comunes de terminología para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE). Con respecto al desenlace principal no se menciona si los resultados fueron analizados por intención a tratar, independientemente de ello, no se encontraron diferencias entre el grupo que recibió tratamiento con rituximab y el grupo placebo ($p=0.9759$). De igual forma, para los desenlaces secundarios, analizados por intención a tratar, tampoco se encontraron diferencias entre ambos grupos. Con respecto a la evaluación de calidad de vida, sólo se mencionan los resultados obtenidos en el componente físico, en el cual tampoco se encuentran diferencias entre ambos grupos ($p=0.1277$).

Por último, con respecto a los eventos adversos, se observaron proporciones similares entre el grupo placebo y el grupo de rituximab en relación a eventos relacionados al tratamiento y a eventos relacionados a la infusión, en estos últimos hubo una disminución de la proporción de eventos en el grupo placebo para el segundo curso de la infusión. Por otro lado, se presentaron 4 eventos adversos de enfermedad del suero en el grupo de rituximab, mientras que en el grupo placebo no hubo ningún evento de ese tipo. Con respecto a los eventos adversos relacionados a las infecciones la proporción fue similar para ambos grupos. Sin embargo, en relación a las infecciones serias hubo una mayor proporción de eventos en el grupo placebo. Finalmente, los eventos adversos más comunes en el grupo de rituximab fueron relacionados al sistema nervioso central, a problemas gastrointestinales, a eventos adversos en la piel y en el tejido subcutáneo y trastornos generales. Hubo una mayor proporción de eventos de neutropenia de grado de severidad 3 y 4 en el grupo de rituximab.

Rovin et al, 2012(32) No se menciona el diseño del estudio en los métodos. Sin embargo, en el resumen y en el registro del ensayo en *clinicaltrials.gov* se indica que el objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de rituximab en un ensayo clínico en fase III aleatorizado, controlado y doble ciego en pacientes con nefritis lúpica. Aproximadamente la mitad de los pacientes incluidos en este ensayo presentan nefritis lúpica refractaria a tratamiento convencional. Es decir, que este ensayo no fue diseñado para incluir exclusivamente a nuestra población de interés (i.e., pacientes con nefritis lúpica refractaria a tratamiento convencional).

Se incluyeron pacientes entre 16 y 75 años con diagnóstico de LES según el criterio de ACR, que tuvieran antecedentes de anticuerpos antinucleares. Asimismo, sólo se



incluyeron a pacientes con nefritis lúpica de clase III o IV (más menos clase V) según el criterio de ISN y RPS. Además, se solicitó una biopsia renal la cual, de ser mayor de tres meses, tenía que estar acompañada de sedimento urinario activo. Además, era necesario presentar una razón de proteína: creatinina (proteinuria) mayor a uno. Por otro lado, se excluyeron a pacientes que presentaran un porcentaje mayor a 50% de esclerosis glomerular, fibrosis intersticial o una tasa de filtración glomerular menor de 25 ml/minuto/1.73m². Los antiinflamatorios no esteroideos y los inmunosupresores distintos a corticoides y a MMF no fueron permitidos durante el estudio.

Se aleatorizó un total de 144 pacientes en una razón de 1:1, con lo que se obtuvo 72 pacientes para el brazo de rituximab (dosis de 1000mg con 14 días de separación) y 72 pacientes para el brazo placebo. Del total de pacientes en el brazo de rituximab el 93% siguió en el estudio hasta la semana 52 y el 89% hasta la semana 78, en el brazo de placebo el 88% siguió en el estudio hasta la semana 52 y el 81% hasta la semana 78. Adicionalmente, ambos grupos recibieron MMF, iniciado con dosis desde 1.5gm por día, a partir de la cuarta semana se incrementó la dosis diaria de MMF al doble y se continuó con esta dosis hasta la semana 52. Se utilizó metilprednisolona para evitar reacciones al momento de administrar rituximab.

La pregunta PICO para el uso de rituximab en LES, dentro de los desenlaces considerados incluye la evaluación del compromiso renal y eventos adversos. Así, en este ensayo, tiene como desenlace primario la respuesta renal a la semana 52, la cual consiste en la evaluación de la respuesta completa, parcial y la no respuesta. Además, este ensayo también evalúa eventos adversos. Sin embargo, en este ensayo no se evalúa otro tipo de compromiso como el hematológico o neurológico ni la calidad de vida; los cuales también son parte de los desenlaces considerados en la pregunta PICO del presente dictamen.

El desenlace principal, como se mencionó previamente fue la respuesta renal a la semana 52 (respuesta completa, parcial o no respuesta) la cual se basó en los niveles de creatinina sérica, sedimento urinario inactivo y la razón de proteína y creatinina en orina (UPC). Con respecto a este desenlace, no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con rituximab y placebo ($p=0.55$). Con respecto a los desenlaces secundarios solo se encontró diferencias en los desenlaces serológicos en la media de C3 para la semana 52 ($p=0.03$), C4 en la semana 52 ($p=0.02$) y en la semana 78 ($p=0.04$) y anti-dsDNA en la semana 52 ($p=0.007$) y en la semana 78 ($p=0.002$). Cabe resaltar que no se menciona si los análisis se realizaron en la población de intención a tratar.

Por último, con respecto a los eventos adversos, los cuales fueron evaluados según NCI CTCAE, hubo una mayor proporción de pacientes con neutropenia, leucopenia e hipotensión en el grupo con rituximab. En relación a eventos relacionados a infecciones las proporciones fueron similares para ambos grupos. Por otro lado, con respecto a eventos adversos serios y hospitalizaciones estos se dieron con mayor frecuencia en el



grupo placebo que en el grupo de rituximab (43.7% vs 39.7, respectivamente); siendo anemia, falla renal y neutropenia los eventos severos más comunes para ambos grupos. Los eventos adversos relacionados a la infusión fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, los eventos por la infusión atribuidos a rituximab (no se especifica cuáles) fueron el doble de frecuentes en el grupo con rituximab que en el grupo placebo. Ocurrieron dos muertes en total y ambas en el grupo de rituximab; Sin embargo, ninguna de estas muertes se consideró relacionada a rituximab. Por último, no se evaluó calidad de vida o al menos no se reporta.

Trombocitopenia inmune (ITP)

Ghanima et al 2015, Ensayo clínico de fase III, aleatorizado, controlado, doble ciego y estratificado por centro (i.e ensayo RITP). El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia a largo plazo de rituximab (como opción alterna a la esplenectomía) en comparación a placebo en pacientes con trombocitopenia inmune expuestos previamente a corticoesteroides. Se incluyeron pacientes de 18 a más años de edad, a los que no se les hubiera realizado una esplenectomía y que tuvieran un diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria. La trombocitopenia se definió como un conteo de plaquetas menor a 30×10^9 por litro o hasta 50×10^9 en casos de sangrado o el paciente estuviera recibiendo terapia anti-plaquetas de forma concomitante. Asimismo, también se incluyeron pacientes que no hubieran respondido a 1-2mg/kg de corticoesteroides (i.e prednisolona o prednisolona) por dos semanas o hubieran tenido una recaída al momento de disminuir la dosis o descontinuar los corticoesteroides. Por otro lado, se excluyeron a pacientes que hubieran recibido otro tratamiento de segunda línea para trombocitopenia inmune, trombocitopenia inmune secundaria a LES o enfermedades hematológicas, a mujeres embarazados o en lactancia, a pacientes con VIH, hepatitis B o hepatitis C. Adicionalmente, se excluyeron pacientes con fallas cardíacas, enfermedades subyacentes, una esperanza de vida menor a dos años, síndromes de deficiencias inmunitarias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) severa y síndromes coronarios agudos en los últimos 6 meses. Se permitió que todos los pacientes continuaran con corticoesteroides luego de ser aleatorizados. Sin embargo, la dosis de dichos corticoides se disminuye de forma gradual hasta lograr la dosis mínima necesaria para lograr un conteo de plaquetas mayor a 20×10^9 .

Se incluyó un total de 112 pacientes, aleatorizados a una razón de 1:1, con lo que se obtuvo 58 pacientes para el brazo de rituximab (dosis de 375mg/m²) y 54 pacientes para el brazo placebo (cloruro de sodio 0.9%). De los 58 pacientes asignados a rituximab 3 se rehusaron a recibir la intervención y un paciente tuvo un cambio en su diagnóstico. Sin embargo, este paciente se incluyó en el análisis final, dando un total de 55 pacientes para el brazo de rituximab. Por otro lado, en el brazo de placebo un paciente se perdió en el seguimiento y otro se rehusó a continuar en el estudio. Sin embargo, estos dos pacientes igual se incluyeron en el análisis final, dando un total de 54 pacientes analizados para este brazo.



La pregunta PICO para el uso de rituximab en ITP incluye el aumento de plaquetas, la disminución de riesgo de sangrado, calidad de vida y eventos adversos. El ensayo RIPT tiene como desenlace principal evitar esplenectomía dentro de las 78 semanas hasta la tasa de falla al tratamiento. El criterio para realizar esplenectomía fue tener un conteo de plaquetas menor a 20×10^9 o necesitar incrementos de corticoides en dosis mayores a 7.5mg por días para lograr un conteo de plaquetas menor o igual a 20×10^9 . Luego este desenlace se modificó hasta falla al tratamiento o esplenectomía, ya que se aprobaron otros medicamentos alternos a la esplenectomía. Los desenlaces secundarios incluyeron tasas de respuesta (como respuesta global o respuesta completa), duración de respuesta, seguridad, sangrado y uso de corticoesteroides. No se encontraron diferencias estáticamente significativas con respecto a recibir tratamiento de rescate ($p=0.09$) ni en la disminución de la dosis acumulada de corticoides ($p=0.33$). Así, este ensayo evalúa todos desenlaces considerados en la pregunta pico, menos la calidad de vida.

Con respecto al aumento de plaquetas, se consideró el desenlace principal del estudio y las tasas de respuesta a las 78 semanas (i.e respuesta global y respuesta completa). La falla al tratamiento fue de 58% para el grupo de rituximab y de 68% para placebo con una diferencia estadísticamente no significativa ($p=0.65$). Asimismo, la esplenectomía fue de 15% para el grupo de rituximab y 26% para el de placebo, esta diferencia a tampoco fue estadísticamente significativa. Por otro lado, la respuesta global (definida como un conteo de plaquetas de al menos 30×10^9 por litro) fue de 81% para el grupo de rituximab y 72% para el de placebo. Esta diferencia observada en las proporciones de respuesta global no fue estadísticamente significativa ($p=0.15$). Con respecto a la respuesta completa definida como por lo menos 100×10^9 plaquetas por litro) fue de 58% para el grupo de rituximab y 50% para el de placebo. Esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa ($p=0.12$)

En relación a la disminución de sangrado hubo un menor porcentaje de sangrados en el grupo de rituximab. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.08$). El 38% de los pacientes en el grupo de rituximab vs 50% de los pacientes en grupo placebo). El máximo nivel de sangrado fue un sangrado leve (grado 2) en 15 del total de pacientes en rituximab ($n=54$) y 19 del total de los pacientes en placebo ($n=52$). En relación a un sangrado severo (grado 3) hubieron 6 pacientes en rituximab y 2 en placebo. Un paciente de placebo murió por sangrado gastrointestinal profuso.

Por último, con respecto a los eventos adversos se registraron 22 pacientes en el grupo de rituximab y 13 en el grupo placebo que presentaron por lo menos una infección; esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.09$). Por otro lado, se presentaron dos casos de tromboembolismo venosos en el grupo de rituximab. La mayoría de eventos adversos fueron de grado igual o menor a dos. El evento más frecuente en este grupo de severidad fue la influenza (15% para el grupo de rituximab y 7% para el grupo de placebo). Con respecto a los eventos adversos de grado de severidad tres, en el

grupo de rituximab se presentó un paciente con neumonía, otro con apendicitis y otro con dolor de espalda; mientras que en el grupo placebo se presentaron dos pacientes con dolor abdominal, uno con neumonía, uno con dolor de espalda, uno con dolor pélvico y una paciente con quistes ováricos. No se presente ningún evento adverso de grado de severidad cuatro.



V. DISCUSIÓN

Para el presente dictamen, se realizó la evaluación del uso de rituximab para el tratamiento de una condición clínica inspirada en un paciente con diagnóstico de lupus eritematosos sistémico con presencia de trombocitopenia. Para una mejor precisión del tipo de paciente en que el rituximab puede ser de utilidad, luego de diversas reuniones con médicos especialistas, se determinó que existía más de una forma de abordar la condición de dicho paciente. Así, y con la finalidad de lograr incluir toda la evidencia pertinente que cubra la necesidad del paciente que inspiró la propuesta, se consideraron tres preguntas PICO, cada una con una población específica: 1) Pacientes con LES, dada que esa es la condición subyacente en el paciente 2) pacientes con trombocitopenia inmune idiopática, debido a que cabe la posibilidad de que la trombocitopenia sea concomitante a LES, ya que esta ha sido progresiva luego del tratamiento recibido para LES y 3) pacientes con trombocitopenia secundaria a LES.

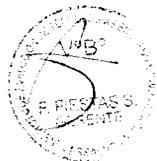
La evidencia incluida y evaluada en el presente dictamen incluye cuatro GPC. La guía publicada por EULAR, la cual abarca LES de forma general y algunas de sus complicaciones más frecuentes; la guía realizada por ACR, la cual se enfoca en la complicación específica de nefritis lúpica, la guía realizada por el Ministerio de Sanidad del gobierno de Canarias en España sobre LES y que incluye recomendaciones para el tratamiento de manifestaciones hematológicas como la trombocitopenia; y la guía realizada por la sociedad americana de hematología para el tratamiento de trombocitopenia inmune. Asimismo, se incluye un resumen y valoración crítica de la evidencia en rituximab para el tratamiento de ITP publicada en octubre del 2014 por NICE. Por último, se incluyen los únicos tres ensayos clínicos aleatorizados y controlados de fase III que se han realizado y publicado hasta la fecha (Febrero 2016) para el uso de rituximab en pacientes con LES (i.e., EXPLORER), pacientes con nefritis lúpica (i.e., LUNAR) y pacientes con ITP (i.e., RITP). No se incluyeron revisiones sistemáticas ya que estas o bien ya se encontraban incluidas en la revisión del NICE o bien los únicos ensayos de fase III que incluían eran los mismos que ya se incluyen y evalúan de forma individual en el presente dictamen. No se encontraron ensayos, evaluaciones o GPC específicas para al uso de rituximab en pacientes con trombocitopenia inmune secundaria a LES. Es de notar que el ensayo EXPLORER no incluye pacientes con trombocitopenia o al menos no se reportan dichos resultados y que el ensayo RITP tiene dentro de sus criterios de exclusión a pacientes con trombocitopenia inmune secundaria a LES. Sin embargo, como se mencionó en los aspectos generales, el mayor porcentaje de trombocitopenia encontrada en LES tiene el mismo mecanismo de acción que la ITP independiente a LES (sobre todo en los casos en los que el paciente no presenta anemia hemolítica microangiopática, donde la trombocitopenia es una TTP); es decir, que la trombocitopenia es generada por una destrucción de plaquetas mediada por el sistema inmune. Es por ello que es posible tratar una ITP presente en pacientes con LES como una ITP primaria y por ende la tercera pregunta PICO a responder (en relación a dicha población de pacientes con

trombocitopenia secundaria a LES) podría ser evaluada de forma indirecta con la evidencia encontrada para las otras preguntas PICO.

Con respecto a rituximab para el tratamiento de LES, la GPC publicada por EULAR no menciona dentro de sus recomendaciones a ningún agente biológico, lo cual probablemente esté relacionado a la fecha de publicación de la guía (publicada en el 2008). Sin embargo, en esta GPC sí se menciona la existencia de cierta evidencia, de pobre calidad, la cual sugiere el uso de rituximab en pacientes con nefritis lúpica refractarios al tratamiento estándar con inmunosupresores (no biológicos). Una de las razones por las que probablemente no se encontraron guías de LES más actualizadas puede ser debido a las distintas manifestaciones o complicaciones que se presentan en LES (las cuales dependen del tejido y/u órgano afectado) lo cual hace que sea más eficiente realizar GPS según la manifestación específica. Por otro lado, la GPC realizada por ACR, la cual es específica para nefritis lúpica sí recomienda el uso de rituximab para ciertos pacientes, los cuales no presentan respuesta a terapia estándar o son refractarios a inmunosupresores. Sin embargo, esta recomendación está basada en opinión de expertos o evidencia de serie de casos. Es decir, que el nivel de evidencia de dicha recomendación es muy bajo, el más bajo en lo que refiere a niveles de calidad de evidencia.

En la búsqueda realizada para el uso de rituximab en pacientes con LES, se observó que existen varios ensayos pequeños denominados de "etiqueta abierta", los cuales también son mencionados e incluidos en algunas de las revisiones sistemáticas revisadas. Sin embargo, estos estudios no se han considerado dentro de la evidencia del presente dictamen debido a que no cumplen los criterios de inclusión del tipo de diseño de estudio; más aún, muchos de estos "ensayos" son realmente estudios observacionales. Adicionalmente a estos estudios también se ha encontrado una cantidad considerable de evidencia anecdótica publicada (i.e series de casos, práctica clínica). En la mayoría de estas publicaciones se concluye que existe respuesta clínica frente a LES con el uso rituximab. Sin embargo, los únicos dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados de los cuales se tienen resultados publicados hasta la fecha no han llegado a probar la eficacia de rituximab en comparación a placebo para el tratamiento de LES. Se mencionan estos estudios no incluidos en el presente informe (i.e., ensayos pequeños no aleatorizados, estudios observacionales y series de casos) ya que a raíz de éstos fue que se postuló que rituximab podría ser una opción válida para pacientes refractarios a terapia convencional o como terapia de reemplazo en el caso del uso elevado de corticoesteroides, lo que llevo a que se realizaran los únicos dos ensayos clínicos grandes controlados y aleatorizados publicados hasta el momento (i.e LUNAR y EXPLORER).

En ambos ECAs (i.e., LUNAR y EPLORER) no se encuentran diferencias estadísticamente significativas con respecto a placebo en el desenlace principal de eficacia: alcanzar y mantener una respuesta mayor o parcial hasta la semana 52 (según puntaje BILAG) y alcanzar respuesta renal a la semana 52 (según niveles de creatinina,



sedimento urinario y UPC), respectivamente. En el ensayo LUNAR, el cual se realizó en pacientes con nefritis lúpica si se encuentran diferencias estáticamente significativas para los desenlaces secundarios serológicos (i.e., C3, C4 y anti-dsDNA). Si bien estos desenlaces podrían considerarse intermediarios para alcanzar los desenlaces principales, estas diferencias serológicas no parecen traducirse a una diferencia en la eficacia de este fármaco para nefritis lúpica por encima de la terapia con glucocorticoides.

Así, ambos ensayos clínicos no logran demostrar la eficacia de rituximab para el tratamiento de LES y nefritis lúpica refractaria, contradiciendo los resultados o conclusiones publicadas previamente en otros tipos de estudios tales como ensayos pequeños no aleatorizados, estudios observacionales y series de casos. Aunque algunos profesionales de salud han argumentado que esta inconsistencia entre los estudios previos y los ensayos EXPLORER y LUNAR se explicarían por aspectos relacionados al tratamiento de fondo con glucocorticoides e inmunosupresores o relacionados al tipo de poblaciones incluidas, lo cierto es que se debe tener en cuenta que ambos ensayos clínicos tienen una metodología rigurosa que hace tener confianza en la validez interna de sus resultados. Específicamente, los ensayos EXPLORER y LUNAR cumplen con características metodológicas sólidas como aleatorización, tener un grupo control adecuado, buen tamaño de muestra (asegurando un poder necesario para encontrar diferencias) y el cegamiento del investigador y de los participantes. La solidez metodológica de estos ensayos contrasta con la debilidad del diseño de los estudios previos, y esto explica la inconsistencia con la evidencia generada previamente. Es común encontrar inconsistencias entre ensayos clínicos con estudios observacionales o de pobre calidad metodológica ya que estos últimos tienden a tener mayor riesgo de resultados sesgados, lo que no permitiría diferenciar en estudios observacionales el efecto real atribuible al rituximab sobre el efecto de otros tratamientos también utilizados en estos pacientes (i.e. glucocorticoides e inmunosupresores) y así esclarecer más allá de una duda razonable si rituximab efectivamente supone un beneficio adicional a dichos tratamientos.

De igual modo, con respecto al uso de rituximab para ITP, se ha podido observar que existe poca evidencia sólida. Si bien la GPC publicada por la Asociación Americana de Hematología recomienda el uso de rituximab en pacientes refractarios a primera línea de tratamiento, la evidencia que utiliza se basa en ECAs con limitaciones importantes, en estudios observacionales débiles o en evidencia indirecta, indicando un bajo grado de confianza en que el desenlace deseable con rituximab sobrepase al no deseable. Esto es consistente con el meta-análisis realizado por Auger et al 2012., el cual es parte de la evidencia incluida en la evaluación realizada por NICE, (esta evaluación es presentada en la sección de resultados del presente dictamen) donde se menciona que la mayoría de estudios realizados hasta la fecha, en relación al uso de rituximab el pacientes con ITP, fueron de tipo observacionales o ensayos no aleatorizados. Si bien este meta-análisis de Auger et al. 2012, incluye cuatro ensayos aleatorizados solo presenta estimados descriptivos y no comparativos. Esto se debe a que el número de



ensayos aleatorizados es muy limitado frente al resto de estudios que no presentan un grupo comparador, lo que impide que se generen estimados validos que permitan comparar rituximab frente a placebo u otro tratamiento. Es de notar que al momento que se realizó esta guía y el meta-análisis publicado por Auger et al 2012, aún no se habían publicado los dos ensayos, también incluidos en la revisión del NICE (i.e, Arnold et al 2012 y Gudbrandsdottir et al. 2013), ni en el ensayo RIPT (el cual es publicado luego de la revisión del NICE). A pesar de ello, los tres ensayos publicados posteriormente tampoco brindan evidencia a favor del uso de rituximab para ITP. Así, los dos ensayos publicados luego del meta-análisis publicado por Auger et al 2012 e incluidos en la revisión del NICE (i.e., Arnold et al. 2012 y Gudbrandsdottir et al. 2013) son criticados en dicha revisión, evidenciando limitaciones que no permiten determinar la eficacia y seguridad de rituximab en el tratamiento de ITP. De la misma manera el ensayo RIPT, publicado por Ghanima et al 2015 luego de la revisión realizada por NICE, no logra probar que rituximab sea más eficaz que placebo para el tratamiento de ITP en pacientes expuestos previamente a corticoesteroides. Por otro lado, cabe mencionar que este ensayo excluye a pacientes con ITP secundaria a LES. Es decir, que los resultados obtenidos en este ensayo no son directamente generalizables a pacientes con ITP secundaria a LES (una de las tres poblaciones de interés del presente dictamen). Evidenciando así, lo mencionado previamente en la sección de resultados y reiterado al inicio de esta discusión, que a la fecha no existe evidencia directa que permita responder si el uso de rituximab es eficaz para pacientes con ITP secundaria a LES refractarios a tratamiento estándar.

Por lo tanto, debido a que las recomendaciones incluidas en las guías encontradas se basan en una pobre evidencia y debido a que los únicos ensayos clínicos que cumplen con la metodología adecuada (i.e., ser aleatorizados, controlados, cegados, tener un número de pacientes considerable) no han demostrado que rituximab suponga un beneficio adicional a placebo o terapia convencional, en pacientes con ITP o LES, refractarios a terapia estándar y debido a la falta de evidencia tanto directa como indirecta de rituximab en pacientes con ITP secundaria a LES, hacen que el uso de rituximab no sea justificable en pacientes con LES, ni en pacientes con ITP primaria ni en pacientes con ITP secundaria a LES.



VI. CONCLUSIONES

- A la fecha, la evidencia encontrada sugiere que rituximab no supone un beneficio adicional al ya adquirido frente a la terapia estándar para LES e ITP. Así, no es posible justificar el uso de rituximab como una alternativa eficaz para el tratamiento de LES ni de ITP en pacientes refractarios a terapia convencional (e.g., glucocorticoides, inmunosupresores e inmunoglobulina).
- Adicionalmente, en la búsqueda realizada no se ha encontrado evidencia del uso de rituximab en pacientes con ITP secundaria a LES. Sin embargo, se considera que existe plausibilidad biológica para extrapolar la evidencia encontrada en pacientes con LES y con ITP, como evidencia indirecta para pacientes con ITP secundaria a LES refractarios a tratamiento convencional. Por lo tanto, tampoco se puede sustentar el uso de rituximab como alternativa eficaz para dichos pacientes.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI, no aprueba el uso de rituximab para el tratamiento de LES, ITP ni de ITP secundaria a LES en pacientes refractarios a terapia estándar.



VII. RECOMENDACIONES

El médico tratante debe considerar las alternativas terapéuticas, siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica internacionales respecto al tratamiento de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que presenten trombocitopenia, según la disponibilidad de medicamentos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*. 2003 Jul;56(7):481–90.
2. Instituto de artritis y enfermedades musculoesqueléticas y de la piel. ¿Qué es el lupus?-Esenciales: Hojas informativas de fácil lectura [Internet]. 2014. Available from: http://www.niams.nih.gov/Portal_en_espanol/informacion_de_salud/Lupus/default.asp
3. Manson JJ, Rahman A. Systemic lupus erythematosus. *Orphanet J Rare Dis*. 2006 Mar 27;1:6.
4. Zen M, Bassi N, Nalotto L, Canova M, Bettio S, Gatto M, et al. Disease activity patterns in a monocentric cohort of SLE patients: a seven-year follow-up study. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Dec;30(6):856–63.
5. What is lupus? [Internet]. [cited 2016 Jan 14]. Available from: <http://www.lupus.org/answers/entry/what-is-lupus>
6. About Us [Internet]. [cited 2016 Feb 8]. Available from: <http://www.lupus.org/about/statistics-on-lupus>
7. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. *Arthritis Rheum*. 1999 Sep;42(9):1785–96.
8. Rahman A, Isenberg DA. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2008 Feb 28;358(9):929–39.
9. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677–86.
10. Peter H Schur, Nancy Berliner. Hematologic manifestations of systemic lupus erythematosus in adults-UPTODATE [Internet]. 2016. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/hematologic-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults>
11. Pujol M, Ribera A, Vilardell M, Ordi J, Feliu E. High prevalence of platelet autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol*. 1995 Jan;89(1):137–41.
12. Mayo Clinic. Diseases and Conditions: Thrombocytopenia (low platelet count)-[Internet]. 2015. Available from: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/thrombocytopenia/basics/definition/con-20027170>
13. Gauer RL, Braun MM. Thrombocytopenia. *Am Fam Physician*. 2012 Mar 15;85(6):612–22.
14. Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP): Practice Essentials, Background, Pathophysiology. 2015 Dec 9 [cited 2016 Feb 4]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/202158-overview>



15. James N. George, Donald M. Arnold. Immune thrombocytopenia (ITP) in adults: Initial treatment and prognosis- UPTODATE [Internet]. 2016. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-ityp-in-adults-initial-treatment-and-prognosis>
16. Hepburn AL, Narat S, Mason JC. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2010 Dec 1;49(12):2243–54.
17. Karpatkin S. Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1980 Sep;56(3):329–43.
18. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med* [Internet]. 2015 Mar 3 [cited 2016 Mar 23];2(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378375/>
19. UPTODATE. Rituximab-Drug Information. 2015.
20. Shen S, Chan A, Sfrikakis PP, Hsiu Ling AL, Detorakis ET, Boboridis KG, et al. B-cell targeted therapy with rituximab for thyroid eye disease: closer to the clinic. *Surv Ophthalmol*. 2013 Jun;58(3):252–65.
21. Salvi M, Vannucchi G, Beck-Peccoz P. Potential utility of rituximab for Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Nov;98(11):4291–9.
22. Liossis S-NC, Sfrikakis PP. Rituximab-induced B cell depletion in autoimmune diseases: potential effects on T cells. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2008 Jun;127(3):280–5.
23. Vignali DAA, Collison LW, Workman CJ. How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol*. 2008 Jul;8(7):523–32.
24. Keren Z, Braun-Moscovici Y, Markovits D, Rozin A, Nahir M, Balbir-Gurman A, et al. Depletion of B lymphocytes in rheumatoid arthritis patients modifies IL-8-anti-IL-8 autoantibody network. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2009 Oct;133(1):108–16.
25. Bertsias GK, Ioannidis JPA, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Report of a Task Force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)*. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2007 May 15 [cited 2016 Jan 15]; Available from: <http://ard.bmj.com/content/early/2007/07/05/ard.2007.070367>
26. Hahn BH, McMahon M, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, FitzGerald J, et al. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Case Definition, Treatment and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res*. 2012 Jun;64(6):797–808.
27. Ministerio de sanidad-servicios sociales de igualdad. Guía de práctica clínica sobre Lupus Eritematosos Sistémico [Internet]. Gobierno de Canarias-España; 2015. Available from: <http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/c1f311df-c02a-11e5-933b-7bc832b3ad5c/GPC%20LES%20version%20completa.pdf>
28. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011 Apr 21;117(16):4190–207.



29. Immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: rituximab | Key-points-from-the-evidence | Advice | NICE [Internet]. [cited 2016 Feb 25]. Available from: <https://www.nice.org.uk/advice/esuom35/chapter/key-points-from-the-evidence>
30. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):222–33.
31. Hay EM, Bacon PA, Gordon C, Isenberg DA, Maddison P, Snaith ML, et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med*. 1993 Jul;86(7):447–58.
32. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;64(4):1215–26.

