UAB
Universitat Autònoma de Barcelona

Utilització de rituximab en condicions diferents a les aprovades per al tractament de les glomerulopaties i el lupus eritematós sistèmic

Carla Sans Pola

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

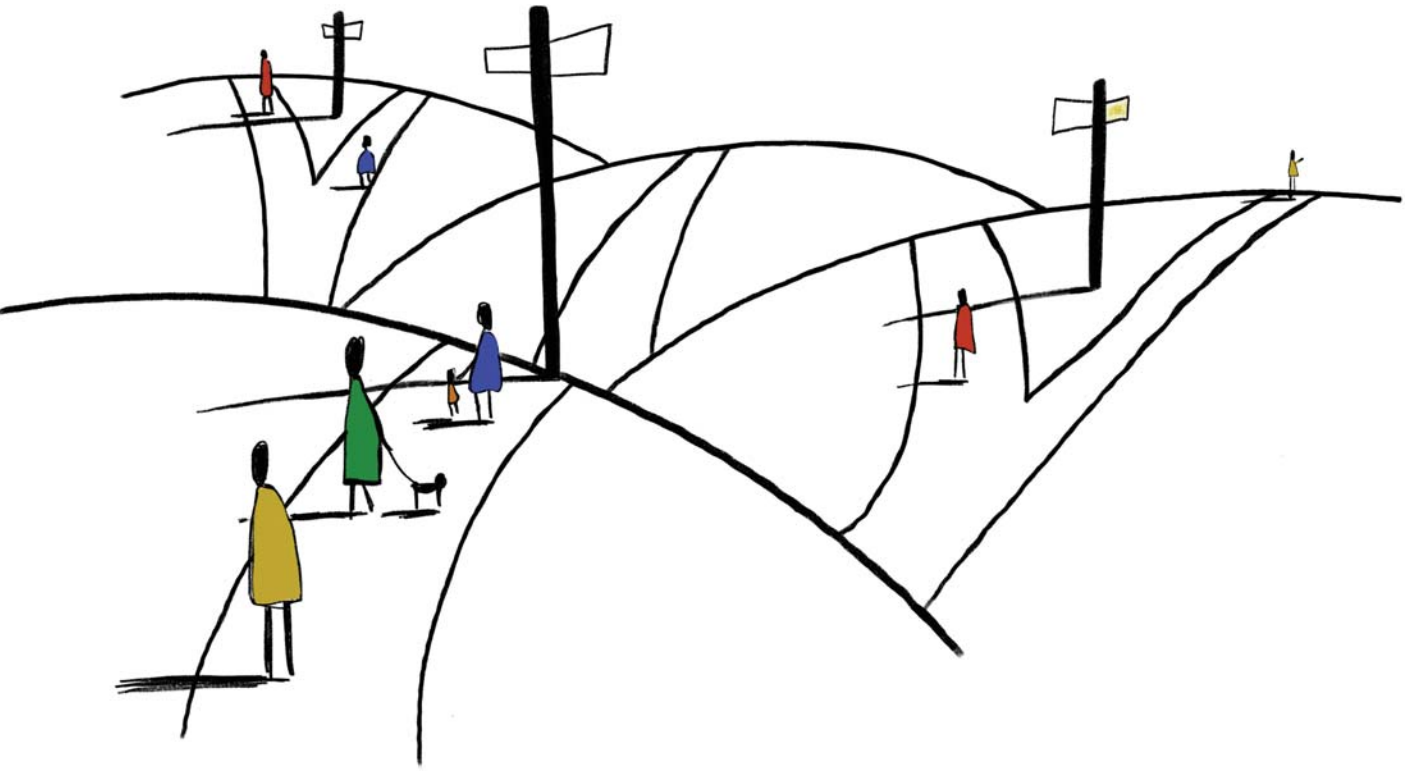
ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

Utilització de rituximab en condicions diferents a les aprovades per al tractament de les glomerulopaties i el lupus eritematós sistèmic

TESI DOCTORAL

Carla Sans Pola



Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia

UAB
Universitat Autònoma
de Barcelona

Dirigida per:
Dra. M. Antonieta Agustí Escasany,
Dra. Immaculada Danés Carreras i
Dr. Josep Àngel Bosch Gil

Barcelona, 2023

Carla Sans Pola

Utilització de rituximab en condicions diferents a les aprovades per al tractament de les glomerulopaties i el lupus eritematós sistèmic

TESI DOCTORAL

Dirigida per la Dra. M. Antonieta Agustí Escasany, Dra. Immaculada Danés Carreras i Dr. Josep Àngel Bosch Gil

Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia

UAB
Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona

2023

Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia

La Dra. M. Antonieta Agustí Escasany, professora titular del Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona, la Dra. Immaculada Danés Carreras, professora associada del Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona, i el Dr. Josep Àngel Bosch Gil, professor honorari del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

CERTIFIQUEN: Que la present tesi doctoral, presentada per Carla Sans Pola, amb títol: "Utilització de rituximab en condicions diferents a les aprovades per al tractament de les glomerulopaties i el lupus eritematós sistèmic" ha estat realitzada sota la seva direcció.

I per a que consti als efectes oportuns, signen el present certificat a Barcelona, 6 de novembre de 2023.

M. Antonieta Agustí Escasany Immaculada Danés Carreras Josep Àngel Bosch Gil

Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia

Memòria presentada per Carla Sans Pola per a optar al grau de Doctora per la Universitat Autònoma de Barcelona.

El treball "Utilització de rituximab en condicions diferents a les aprovades per al tractament de les glomerulopaties i el lupus eritematós sistèmic" ha estat realitzat al Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia, Unitat Docent de la Vall d'Hebron, sota la Direcció de les Dres. M. Antonieta Agustí Escasany, Immaculada Danés Carreras i el Dr. Josep Àngel Bosch Gil.

Barcelona, 6 de novembre de 2023

Doctoranda

Carla Sans Pola

Als meus pares.

"Do your best until you know better.
Then when you know better, do better" – Maya Angelou

"Quan t'enfrontis a un problema
no et preocupis, ocupa't" – Josep Sans Camardon

"El després no arriba mai" – Núria Pola Subí

AGRAÏMENTS

Ara, que em disposo a escriure aquestes línies, em venen al cap infinites sensacions i sentiments que voldria poder plasmar i no sé per on començar. Però si penso prou fort, me n'adono que, en definitiva, el que sento és que tinc el cor ple. Ple d'agraïment a les persones que m'han brindat l'oportunitat de viure aquesta experiència.

En primer lloc, un agraïment immens a les persones que han escollit compartir amb mi el seu coneixement i el seu saber fer, i que han fet possible aquesta tesi: els meus directors. A l'Antònia i a l'Imma, que m'han transmès la vocació per aquesta especialitat tant bonica, el rigor científic i el pensament crític. Sempre presents, sempre pendents. Al Dr. Bosch, el Pep, amb la seva visió centrada en el pacient i una experiència clínica impagable. Un pilar que ha estat imprescindible per a la concepció i elaboració d'aquesta tesi. També, per suposat, els autors i col·laboradors dels articles per la seva visió.

També vull agrair a totes les companyes del Servei de Farmacologia clínica, que heu vist de prop tot aquest procés amb els seus alts i els seus baixos i que sempre, de bon humor, m'heu recolzat.

I en el fonament, a les persones que m'han portat on soc avui i que ho han fet tot possible: la meva família. Mama, el pal de paller i incansable motor de la meva vida. Papa, la persona més sàvia del mon, el que troba solucions per a tot. Àlvar, el germà gran imprescindible que tothom hauria de tenir. Els meus referents per sempre. També a les tietes i tiets, cosines i cosins, iaies i avis, nebodes i nebots. Els que sou aquí i, també, en el més enllà. Tinc molta sort de tenir-vos al meu costat. I al Xavi, la persona que m'acompanya, em recolza, em cuina el sopar mentre escric aquestes paraules. El meu company de vida.

LLISTA D'ABREVIATURES

AEMPS	*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*
Anti-dsDNA	Anticossos anti-àcid desoxiribonucleic de doble cadena
Anti-PLA2R	Anticossos anti-receptor 1 de la fosfolipasa A2
BILAG	*British Isles Lupus Assessment Group*
CatSalut	Servei Català de la Salut
CATSEU	Comitè d'Avaluació de Tractaments en Situacions Especials d'Ús
DORIS	*Definitions of Remission in Systemic Lupus Erythematosus*
ECLAM	*European Consensus Lupus Activity Measurement*
EMA	*European Medicines Agency*
EULAR	*European Alliance of Associations for Rheumatology*
FDA	*US Food and Drug Administration*
GCM	Glomerulonefritis associada a canvis mínims
GFS	Glomeruloesclerosi focal i segmentària
GMP	Glomerulonefritis membranoproliferativa
ICS	Institut Català de la Salut
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MHDA	Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria
NM	Nefropatia membranosa
OMS	Organització Mundial de la Salut
LNH	Limfoma no Hodgkinià
LLC	Leucèmia Limfàtica Crònica
KDIGO	*Kidney Disease Improving Global Outcomes*
LES	Lupus Eritematós Sistèmic
PAM	Poliangiïtis microscòpica
PhGA	*Physician Global Assessment*
RPT	Registre de Pacients i Tractaments
SELENA-SLEDAI	*Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment*
SLEDAI	*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*
SLEDAI-2K	*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*
SISCAT	Sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya
VSG	Velocitat de Sedimentació Globular

LLISTA DE PUBLICACIONS

1. Off-label use of rituximab in patients with different types of nephropathies in a tertiary hospital: a retrospective study.

   Sans-Pola C, Agustí A, Bosch JÀ, Agraz I, Alerany C, Danés I. *J Clin Med*. 2021 Oct 26;10(21):4941. doi: 10.3390/jcm10214941.

2. Off-label use of rituximab in patients with systemic lupus erythematosus with extrarenal disease activity: a retrospective study and literature review.

   Sans-Pola C, Danés I, Bosch JÀ, Marrero-Álvarez P, Cortés J, Agustí A. *Front Med (Lausanne).* 2023 May 25;10:1159794.

ÍNDEX

INTRODUCCIÓ *21*

Ús de fàrmacs en condicions diferents a les aprovades **24**

Ús de rituximab en condicions diferents a les aprovades **27**

Ús de rituximab en nefropaties **28**

Ús de rituximab en el lupus eritematós sistèmic **30**

Justificació del projecte **34**

HIPÒTESIS *37*

OBJECTIUS *38*

Estudi 1. Utilització de rituximab per al tractament de les glomerulopaties en un hospital terciari (2013 - 2017). Estudi RITUX-GLM **38**

Estudi 2. Utilització de rituximab per al tractament de les manifestacions no nefrològiques del lupus eritematós sistèmic en un hospital terciari (2013 – 2020). Estudi RITUX-LES **39**

METODOLOGIA *43*

Estudi 1. Utilització de rituximab per al tractament de les glomerulopaties en un hospital terciari (2013 - 2017). Estudi RITUX-GLM **43**

Estudi 2. Utilització de rituximab per al tractament de les manifestacions no nefrològiques del lupus eritematós sistèmic en un hospital terciari (2013 – 2020). Estudi RITUX-LES **45**

ESTUDI 1 ..... *49*

ESTUDI 2 ..... *65*

DISCUSSIÓ *81*

Estudi 1. Ús de rituximab en pacients amb glomerulopaties **82**

Característiques dels pacients 82

Resultats clínics d'efectivitat 84

Cèl·lules B CD19-positives 87

Resultats clínics de tolerabilitat 89

Resultats de la revisió bibliogràfica 90

Estudi 2. Ús de rituximab en pacients amb lupus eritematós sistèmic sense afectació renal aguda **107**

Característiques dels pacients 107

Resultats clínics d'efectivitat 108

Resultats clínics de tolerabilitat 114

Resultats de la revisió bibliogràfica 115

Altres tractaments 122

Limitacions del projecte **124**

Fortaleses del projecte **124**

Reflexions finals del projecte **126**

Propostes de millora **128**

CONCLUSIONS ***133***

BIBLIOGRAFIA ***139***

ANNEXOS ***155***

Annex 1. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales **157**

Annex 2. CatSalut. Instrucció 05/2010. Utilització de medicaments en condicions diferents a les establertes en la fitxa técnica **169**

Annex 3. Material suplementari de la publicació de l'estudi 1 ..... **175**

Annex 4. Pòster presentat a "The 14th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics" **179**

Annex 5. Pòster presentat a "EuroDURG 2020 Conference" **183**

Annex 6. Pòster presentat al "XXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacología Clínica" **187**

Annex 7. Pòster presentat a "The 15th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics" **191**

Annex 8. Pòster presentat a la "13a Jornada de Recerca del VHIR" **195**

ÍNDEX DE TAULES i FIGURES

Figura 1. Valors de cèl·lules B CD19-positives abans i després de rituximab per a cadascun dels tres tipus principals de nefropaties (NM, GCM i GMP).....***88***

Taula 1. Característiques i resultats principals dels estudis observacionals amb rituximab i glomerulonefritis publicats prèviament.....***91***

Taula 2. Característiques i resultats principals dels estudis observacionals amb rituximab i LES publicats prèviament.....***116***

INTRODUCCIÓ

INTRODUCCIÓ

Tots els organismes vius estan exposats constantment a estímuls que, en ocasions, poden posar en perill el seu benestar i la seva supervivència. Per això, disposen de mecanismes de defensa contra aquestes amenaces. En els mamífers, aquesta funció la realitza el sistema immunitari, que és l'encarregat d'efectuar la resposta inflamatòria contra els possibles insults. El sistema immunitari es divideix en el sistema immunitari innat i l'adquirit. En condicions normals, s'encarrega de protegir-nos, però hi ha ocasions en les que, per motius diversos, hi pot haver una resposta errònia i és llavors quan poden aparèixer les malalties autoimmunitàries i inflamatòries.

La resposta immunitària innata és aquella que es produeix immediatament després d'un insult, com pot ser, per exemple, una infecció[1]. Això s'aconsegueix gràcies a una xarxa de receptors de reconeixement de patrons, com per exemple els receptors de tipus *Toll*, que reconeixen els patrons moleculars associats a patògens[2]. Aquesta resposta involucra a un conjunt de cèl·lules, entre les quals es troben els macròfags, els mastòcits i les cèl·lules dendrítiques, que desencadenen una alliberació de citocines, com la interleucina 1 i el factor de necrosi tumoral alfa. També hi estan implicats el sistema del complement i diverses cascades enzimàtiques[3].

La resposta immunitària adaptativa o adquirida és una resposta més intensa i molt específica[4]. És el que coneixem com a memòria immunitària. Les cèl·lules clau en aquest procés són els limfòcits, que resideixen en els teixits limfàtics. Hi ha tres grups principals que són els limfòcits B, els limfòcits T i les cèl·lules *natural killer* (NK). Els limfòcits B o cèl·lules B són els responsables de la producció d'anticossos, és a dir, de la immunitat humoral. La resposta immunitària cel·lular és efectuada pels limfòcits T.

L'antigen CD20 és una fosfoproteïna no-glicosilada formadora de canals de calci que s'expressa en la superfície cel·lular dels limfòcits pre-B i B madurs[5]. Atès que no està present en cèl·lules mare hematopoètiques, cèl·lules pro-B, cèl·lules plasmàtiques normals ni en d'altres teixits normals, s'ha utilitzat com a marcador de presència de limfòcits pre-B i B madurs. Característicament es manté en la superfície cel·lular i no

circula en plasma com a antigen lliure. La seva funció biològica en la membrana de les cèl·lules B no és del tot coneguda, com tampoc ho són la totalitat dels seus lligands[6]. Tot i que la seva presència es dona majoritàriament en les membranes dels limfòcits B, cal tenir en compte que també s'ha detectat en menor mesura en alguns tipus de limfòcits T[7].

Hi ha algunes malalties en les que es produeix una disfunció dels limfòcits B i en què l'antígen CD20 ha adquirit certa rellevància. Per una banda, algunes malalties hematològiques, com determinats tipus de limfomes, en les que s'han utilitzat fàrmacs amb acció anti-CD20 que lisen els limfòcits B, junt amb altres medicaments quimioteràpics. Però també s'ha vist que en determinades malalties autoimmunitàries es pot utilitzar l'antigen CD20 com a marcador d'activitat de la malaltia, com a diana terapèutica i com a possible marcador d'efectivitat del tractament amb fàrmacs anti-CD20[8].

El rituximab és un anticòs monoclonal quimèric murí/humà que s'uneix específicament a l'antigen CD20 i que està format per una immunoglobulina glicosilada amb les regions constants de la IgG1 humana i les seqüències de la regió variable de les cadenes pesades i lleugeres d'origen murí[9].

S'uneix a l'antigen CD20 de la superfície dels limfòcits B en el seu domini Fab, i a través del domini Fc es produeix el reclutament d'efectors de la resposta immunitària que inicien la lisi dels limfòcits B. Aquesta lisi cel·lular es pot produir per diferents mecanismes, que inclouen la citotoxicitat dependent del complement, la citotoxicitat cel·lular dependent d'anticossos amb la intervenció de les cèl·lules NK, els granulòcits i els macròfags, i a través de la inducció de l'apoptosi. Atès que no hi ha fracció lliure de l'antigen CD20, aquesta no pot competir per a la unió amb rituximab.

El rituximab va ser aprovat per la *Food and Drug Administration* (FDA) dels Estats Units el novembre de 1997 per al tractament del limfoma no Hodgkinià CD10-positiu refractari o recurrent, i a Europa per l'*European Medicines Agency* (EMA) el juny de 1998 per al tractament del limfoma no-Hodgkinià fol·licular recidivant i quimioresistent en estadi III/IV[10]. Actualment està indicat, en combinació amb altres fàrmacs o sol, per al tractament de pacients adults amb limfoma no Hodgkinià (LNH), leucèmia limfàtica

crònica (LLC), artritis reumatoide, granulomatosi amb poliangeïtis (malaltia de Wegener) i poliangiïtis microscòpica (PAM), i pèmfig vulgar[9].

El rituximab s'administra per via endovenosa o subcutània. Sempre s'ha d'administrar premedicació abans d'iniciar la infusió de rituximab per a reduir el risc de reaccions agudes relacionades amb la infusió i també la síndrome d'alliberació de citocines. Aquesta premedicació consisteix en un antihistamínic, un antipirètic i un glucocorticoide, com per exemple difenhidramina, paracetamol i metilprednisolona endovenosa. A més, en els pacients amb LLC, per tal de reduir el risc de síndrome de lisi tumoral, es recomana profilaxi amb l'administració de fàrmacs uricostàtics i una hidratació adequada. També s'ha d'administrar profilaxi per a la pneumònia per *Pneumocystis jirovecii* durant i després del tractament, per exemple amb trimetoprim-sulfametoxazol[9].

En el cas de les malalties hematològiques (LNH i LLC), la posologia recomanada en combinació amb quimioteràpia o en monoteràpia es calcula ajustada per superfície corporal (375 mg/m^2 per cicle) amb diferents pautes d'administració segons el tipus i l'estadi de la malaltia, i de si el pacient ha sigut prèviament tractat o no. La presentació subcutània conté una dosi fixa de 1.400 mg. En l'artritis reumatoide i el pèmfig vulgar, cada cicle de tractament es composa de dues perfusions de 1.000 mg amb dues setmanes de separació entre cada administració. En l'artritis reumatoide, a les vint-i-quatre setmanes després del primer cicle es valora si s'ha de repetir el tractament. La resposta clínica normalment s'assoleix entre les setmanes setze i vint-i-quatre de tractament. Finalment, en la malaltia de Wegener i en la PAM, la dosi també s'ajusta per superfície corporal (375 mg/m^2), i s'administra una vegada a la setmana durant quatre setmanes (quatre perfusions en total)[9].

A part de les indicacions incloses en la fitxa tècnica aprovada, atès el seu mecanisme d'acció, el rituximab també s'ha utilitzat en diferents malalties com a tractament de segona o tercera línia en pacients que no responen al tractament convencional, que en son dependents o que no el poden realitzar per mala tolerabilitat. En aquestes indicacions diferents a les aprovades s'han utilitzat diverses posologies, incloses

l'ajustada a la superfície corporal, la perfusió de dues dosis de 1.000 mg amb dues setmanes de separació i, també pautes amb dosis baixes de rituximab, que consisteixen en l'administració de quatre dosis de 100 mg cadascuna (100 mg a la setmana durant 4 setmanes)[11].

Això és un exemple del que es considera ús en condicions diferents a les aprovades a la fitxa tècnica o, en anglès, *off-label*. Aquest ús de medicaments en condicions no aprovades sovint forma part de la pràctica clínica quan s'esgoten les alternatives terapèutiques aprovades per al tractament d'una malaltia.

Ús de fàrmacs en condicions diferents a les aprovades

L'Organització Mundial de la Salut (OMS) defineix l'ús racional de medicaments com l'ús conforme al qual els pacients reben la medicació apropiada per a les seves necessitats clíniques amb dosis que s'ajusten als seus requeriments individuals, durant un període de temps adequat i al menor cost per a ells i per a la comunitat[12].

L'any 2001, el Parlament Europeu va establir una legislació per a harmonitzar la legislació nacional dels diferents estats membres amb l'objectiu de salvaguardar la salut pública i per a aconseguir un únic mercat per als medicaments. D'acord amb l'article 6 de la Directriu 2001/83/EC del 6 de novembre de 2001, a Europa, els medicaments o productes sanitaris, per tal de ser comercialitzats han d'aconseguir prèviament una autorització per part de l'EMA o de les agències reguladores nacionals. La decisió d'atorgar o de rebutjar l'autorització de comercialització es basa en una avaluació exhaustiva de la qualitat, l'eficàcia i la seguretat dels medicaments i una avaluació de la relació benefici-risc realitzada pels Comitès Científics de l'EMA o per les autoritats nacionals competents segons correspongui[13]. La legislació Europea no defineix el terme "ús *off-label*", ja que assumeix que tots els medicaments s'han d'utilitzar només en les indicacions autoritzades i de la forma en la que se'ls hi ha autoritzat la comercialització. Tot i així, contempla unes poques excepcions a la necessitat d'autorització, que inclouen l'ús de medicaments en context d'assaigs clínics o en l'ús compassiu en determinats

grups de pacients, en pacients en base al seu diagnòstic individual o en casos on hi ha un risc greu per a la salut pública.

No obstant, l'EMA sí que defineix l'ús en condicions diferents a les aprovades. Considera ús *off-label* aquelles situacions en què un medicament s'utilitza per a una situació mèdica, grup d'edat, dosi o via d'administració diferents a aquelles que han sigut autoritzades[14].

A Espanya, l'ús de medicaments en situacions especials està regulat des de l'any 2009 amb el Reial Decret 1015/2009[15]. Prèviament a la seva publicació, l'ús en condicions diferents a les autoritzades es considerava una forma d'ús compassiu i, per tant, s'havia de tramitar cada sol·licitud a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS), cosa que suposava una gran càrrega burocràtica.

A partir de l'any 2009, a Espanya, els diferents supòsits que fins aquell moment es consideraven ús compassiu es van diferenciar en tres situacions especials: l'ús compassiu, l'ús de medicació estrangera i l'ús en condicions diferents a les aprovades. L'ús compassiu es refereix a la utilització d'un fàrmac que es troba en investigació i, per tant, encara no està autoritzat, o que està subjecte a una sol·licitud d'autorització de comercialització. Es pot plantejar per a pacients amb malalties cròniques o molt greus que no poden ser tractats satisfactòriament amb un medicament autoritzat i que, a més, no es poden incloure en cap assaig clínic. L'ús de medicaments no autoritzats a Espanya, o medicació estrangera, es refereix a la utilització de medicaments que sí que estan autoritzats a altres països quan no compleixin amb la definició d'ús compassiu de medicaments en investigació. Finalment, l'ús en condicions diferents a les autoritzades fa referencia a la utilització de medicaments en condicions diferents a les que estan incloses en la fitxa tècnica autoritzada a Espanya.

Per a cadascuna d'aquestes situacions es requereixen uns tràmits que van quedar definits a partir de la publicació del Reial Decret 1015/2009. En el cas de la utilització de medicaments en condicions diferents a les aprovades, el metge responsable del tractament ha de justificar la necessitat de l'ús del medicament i informar el pacient dels

possibles beneficis i els riscos potencials, i obtenir el seu consentiment d'acord amb a la Llei 41/2002, de 14 de novembre, assegurant-se de que ha transmès correctament tota la informació relacionada amb els possibles beneficis i dels riscs potencials del tractament[16]. Per tant, ja no és necessària la sol·licitud d'autorització a l'AEMPS. Aquest fet va descongestionar l'activitat burocràtica de l'agència reguladora, però també va suposar un possible augment de prescripcions de fàrmacs amb una evidència feble i poques dades de seguretat en els pacients tractats i, en moltes ocasions, amb un cost elevat.

Per això, a nivell del Servei Català de la Salut (CatSalut), l'any 2010 es va publicar una instrucció per a intentar limitar aquestes possibles repercussions de la nova legislació[17]. La instrucció 05/2010 del CatSalut, publicada el 7 d'octubre de 2010, considera que les Comissions de Farmàcia i Terapèutica són les responsables de verificar el compliment dels requisits de les sol·licituds de tractaments en condicions diferents a les aprovades a partir de l'informe clínic justificatiu emès pel metge responsable del tractament. Aquesta normativa implica que els òrgans responsables de l'avaluació de les sol·licituds són les Comissions de Farmàcia i Terapèutica dels hospitals i, posteriorment, la Direcció Mèdica de cada centre ha d'aprovar l'ús de medicaments en situacions especials en tots els casos.

A l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, l'any 2010, es va establir el Comitè d'Avaluació de Tractaments en Situacions Especials d'Ús (CATSEU), que actualment és una subcomissió de la Comissió Farmacoterapèutica de l'hospital. L'objectiu principal del CATSEU és donar suport a la Comissió Farmacoterapèutica i la Direcció Assistencial de l'hospital en les decisions sobre sol·licituds de tractaments en condicions no aprovades i altres situacions especials, així com també amb fàrmacs d'ús restringit amb alt impacte pressupostari. També vetlla per a reduir el risc d'un ús excessiu de medicaments amb proves d'eficàcia poc concloents, amb incertesa sobre la seva toxicitat i amb un cost elevat. Així, per a cada sol·licitud es revisen les dades corresponents a la història clínica del pacient que són necessàries per a l'avaluació del cas, així com les dades d'eficàcia, seguretat i cost del fàrmac sol·licitat, i els membres es reuneixen setmanalment per a l'avaluació dels casos. Addicionalment, promou el seguiment de l'evolució dels pacients

tractats per a generar nova informació amb l'avaluació dels resultats i fomenta la realització d'estudis de recerca en determinades situacions clíniques.

Ús de rituximab en condicions diferents a les aprovades

Com ja s'ha dit anteriorment, les cèl·lules B i els autoanticossos tenen un rol important en la patogènia de diverses malalties hematològiques i no hematològiques, pel que sovint s'ha utilitzat rituximab en la pràctica clínica per al tractament d'aquells pacients que no responen o no toleren els tractaments aprovats.

Hi ha diverses publicacions que descriuen l'ús de rituximab en condicions diferents a les aprovades en indicacions com el lupus eritematós sistèmic[18-20], la nefritis lúpica[21-23], diversos tipus de glomerulonefritis[24-29], la malaltia per IgG4[30,31] o l'encefalomielitis autoimmune[32], entre altres.

L'any 2010 es van publicar els resultats d'un estudi multicèntric realitzat pel grup de treball de malalties autoimmunes de la Societat Espanyola de Medicina Interna[33]. Es va realitzar a partir del registre nacional de pacients amb malalties autoimmunes tractats amb teràpies biològiques, anomenat registre BIOGEAS. Es van incloure un total de 196 pacients tractats amb rituximab per diferents malalties autoimmunes, entre les quals destaquen el lupus eritematós sistèmic (n=107), miopaties inflamatòries (n=20), vasculitis ANCA positives (n=19) i la síndrome de Sjögren (n=15). En un 51 % dels pacients es va observar una resposta completa, en un 26 % una resposta parcial i un 23 % no van respondre. Dels que van aconseguir algun grau de resposta, un 29 % van presentar una recidiva durant el període de seguiment. Entre els pacients amb lupus eritematós sistèmic, en un 45 % es va descriure una resposta completa, en un 32 % una resposta parcial i un 24 % no van respondre al tractament.

En un estudi longitudinal retrospectiu publicat l'any 2013 es va descriure l'ús de rituximab en condicions diferents a les aprovades en dos hospitals terciaris catalans: Hospital Universitari Vall d'Hebron i Hospital Universitari de Bellvitge[34]. Durant el període de gener 2007 a desembre 2009 es van identificar un total de 101 casos d'ús de

rituximab en condicions diferents a les aprovades. Les principals especialitats mèdiques dels prescriptors van ser hematologia (33,7 %), medicina interna (30,7 %) i nefrologia (21,8 %), i les indicacions per les quals es va sol·licitar van ser neoplàsies hematològiques (33 %) i altres malalties hematològiques (13 %), malalties sistèmiques incloent lupus eritematós sistèmic amb afectació renal (27 %), nefropaties (20 %) i malalties neurològiques (7 %).

Posteriorment, l'any 2015 es va publicar un estudi prospectiu de pacients tractats amb medicaments en condicions diferents a les aprovades en cinc hospitals terciaris de la xarxa de l'Institut Català de la Salut durant el període d'un any[35]. Durant el període d'estudi es van rebre 398 sol·licituds per a l'ús de 232 medicaments en condicions diferents a les autoritzades per a 226 pacients amb 102 malalties diferents. Els subgrups més freqüentment sol·licitats van ser els anticossos monoclonals (24,1 %) i els relaxants musculars (10,8 %), i els fàrmacs més freqüents van ser rituximab (21,1 %), toxina botulínica (10,7 %) i omalizumab (6,0 %). El rituximab es va sol·licitar per a 22 indicacions diferents i les més freqüents van ser: tractament del rebuig agut de trasplantament d'òrgan sòlid, pèmfig, miastènia gravis, lupus eritematós sistèmic, vasculitis crioglobulinèmica, nefritis lúpica i granulomatosi de Wegener. Algunes d'aquestes patologies ja estan aprovades i consten a la fitxa tècnica del rituximab.

Ús de rituximab en nefropaties

Com s'ha comentat, les nefropaties són unes de les principals indicacions per les quals es sol·licita rituximab en condicions diferents a les aprovades. Hi ha diverses publicacions que descriuen l'ús de rituximab en el tractament de pacients amb diferents nefropaties que no han respost a les opcions de tractament disponibles[24-29].

La nefropatia membranosa (NM) és la causa més comuna de síndrome nefròtica en els adults caucàsics no diabètics[36]. La majoria de casos son idiopàtics (NM primària), però aproximadament un 25 % són secundaris. La majoria de pacients amb NM primària tenen anticossos contra les proteïnes dels podòcits. Un 70 – 80 % d'ells tenen autoanticossos anti-receptor 1 de la fosfolipasa A2 (anti-PLA2R) circulants, i un petit

percentatge de pacients amb NM secundària també en poden tenir[37]. Hi ha una correlació estreta entre els nivells d'autoanticossos i l'activitat de la malaltia, pel que disminuir els nivells d'anticossos anti-PLA2R ha esdevingut un objectiu important del tractament[37-39].

El tractament òptim per als pacients amb NM encara no es coneix. Clàssicament s'han tractat amb agents alquilants, corticoides i inhibidors de la calcineurina, però els beneficis d'aquests tractaments en aquests pacients encara són poc coneguts i s'han associat amb esdeveniments adversos greus[40]. L'evidència creixent del paper que tenen els limfòcits B en la patogènia de la NM va portar a provar el tractament amb rituximab. Alguns estudis observacionals han descrit el perfil d'eficàcia i seguretat del rituximab en aquests pacients[25-27], i un assaig clínic aleatoritzat de no inferioritat va concloure que el rituximab era no inferior a la ciclosporina en la inducció de respostes parcials i completes en els nivells de proteïnúria al cap d'un any de tractament[41]. Tot i que a partir de llavors sembla que el paper del rituximab en la NM es va aclarir, s'ha de tenir en compte que només un 30 % dels pacients inclosos a l'assaig tenien antecedents d'ús de tractament immunosupressor i això pot suposar que els resultats no siguin representatius de la utilització de rituximab en pacients amb una malaltia més greu que no han respost a tractaments previs. Un altre assaig clínic va mostrar que el tractament amb el règim *Ponticelli*, que consisteix en l'administració de corticoides i ciclofosfamida, va induir una remissió de la malaltia en un nombre significativament major de pacients que el tractament amb tacrolimús i rituximab[39].

La glomerulonefritis membranoproliferativa (GMP) es produeix per dipòsits d'anticossos que s'acumulen en la membrana basal[42]. Les guies de pràctica clínica actuals recomanen el tractament amb corticoides i agents citotòxics, amb o sense plasmafèresi, depenent de la severitat de la malaltia[40]. El rituximab també s'ha suggerit com a una opció de tractament en pacients amb GMP primària; tot i així, les dades disponibles sobre el seu ús en aquests pacients encara són escasses i es basen en casos publicats i estudis retrospectius[28].

La glomerulonefritis associada a canvis mínims (GCM) és una lesió histopatològica del glomèrul que característicament produeix síndrome nefròtica. Es caracteritza per no tenir lesions glomerulars visibles mitjançant microscòpia òptica i per l'absència de dipòsits d'anticossos[42]. Els seus mecanismes patogènics afecten els podòcits i, junt amb la glomeruloesclerosi focal i segmentària (GFS), es coneixen com a podocitopaties. Les guies de la *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) recomanen l'ús de corticoides a dosis altes com a tractament inicial en la GCM i la GFS[40]. En aquells pacients que presenten contraindicacions per a l'ús de corticoides, recomanen el tractament inicial amb ciclofosfamida, inhibidors de la calcineurina o micofenolat mofetil en el cas de la GCM, i inhibidors de la calcineurina en els pacients amb GFS. Es creu que els limfòcits T tenen un paper important en la patogènia de la GCM, per això, el rol del rituximab en aquests pacients encara no es coneix del tot. Alguns estudis publicats han descrit l'eficàcia del rituximab en pacients amb GCM pediàtrics, però la seva eficàcia en pacients adults encara és indeterminada[43,44].

Ús de rituximab en el lupus eritematós sistèmic

Una altra de les indicacions més freqüents per a la que es reben sol·licituds d'ús de rituximab en condicions diferents a les aprovades és el lupus eritematós sistèmic (LES). El LES és una malaltia autoimmune sistèmica que pot provocar un patró heterogeni de dany orgànic que pot produir diferents manifestacions clíniques amb un curs i pronòstic variables[45].

El tractament òptim dels pacients amb LES encara no és del tot conegut[46]. Actualment, segons les guies de l'*European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) més recents, el tractament aprovat inclou l'ús d'antipalúdics, glucocorticoides i altres fàrmacs immunosupressors, incloent alguns medicaments biològics. La hidroxicloroquina està recomanada per a tots els pacients, sempre i quan no estigui contraindicada, i els glucocorticoides es poden utilitzar en dosis i vies d'administració que depenen del tipus i gravetat del dany orgànic. En aquells pacients que no responen a la hidroxicloroquina, en monoteràpia o junt amb glucocorticoides, o en aquells que

presenten una corticodependència i no poden reduir les dosis de glucocorticoides a dosis acceptables per a un ús crònic, s'ha de considerar l'addició d'algun agent immunomodulador/immunosupressor com el metotrexat, l'azatioprina o el micofenolat mofetil. La ciclofosfamida normalment es reserva per a aquells pacients que presenten major gravetat amb perill d'afectació orgànica greu o que suposa una amenaça per a la vida, o per aquells que no responen a altres agents immunosupressors[46].

Tot i així, alguns pacients tenen mala tolerabilitat o respostes inadequades a les primeres línies de tractament i presenten activitat residual, resistència o dependència als corticoides i/o brots freqüents. Les opcions de tractament per a aquests pacients inclouen l'ús de medicaments biològics. És conegut que les cèl·lules B tenen un paper molt important en la patogènia del LES i existeix evidència per a recolzar els possibles efectes beneficiosos dels fàrmacs dirigits contra les cèl·lules B en aquests pacients[47-51]. El belimumab, un anticòs monoclonal que inhibeix el factor activador de les cèl·lules B (BAFF) ha mostrat resultats positius en els assaigs clínics realitzats[51,52] i, posteriorment, en estudis observacionals de pràctica clínica[53]. Per això, actualment el seu ús està recomanat per aquells pacients amb malaltia extrarenal amb un control inadequat amb els tractaments de primera línia i, més recentment, també s'ha aprovat per a pacients amb nefritis lúpica[46]. L'anifrolumab, un anticòs monoclonal de tipus immunoglobulina G1 kappa que s'uneix al receptor d'interferó tipus 1, ha sigut aprovat per l'EMA per a pacients amb LES amb auto-anticossos positius[54].

Els resultats de l'assaig clínic aleatoritzat i controlat EXPLORER no van mostrar superioritat del rituximab en comparació al placebo en pacients amb LES sense afectació renal[48]. En aquest assaig es van incloure pacients adults amb diagnòstic de LES i amb malaltia activa definida segons els criteris de la *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG)[55] en tractament amb un fàrmac immunosupressor en el moment de l'entrada a l'assaig. Els pacients es van aleatoritzar a una ràtio 2:1 a rebre dues dosis de 1.000 mg de rituximab separades per 14 dies o placebo. Tots els pacients van rebre, a més, prednisona i el seu tractament immunosupressor de base. La resposta a rituximab es va avaluar mitjançant l'índex BILAG i l'índex *Lupus Quality of Life* (LupusQoL). La variable principal va ser l'efecte del placebo versus rituximab en la resposta clínica a la setmana 52. Dels 257 pacients inclosos, 88 van rebre placebo i 169 rituximab. A la setmana 52 no

es van detectar diferències estadísticament significatives en la resposta clínica entre els grup placebo (15,9 % van presentar una resposta clínica important i un 12,5 % una resposta parcial) i el grup rituximab (12,4 % van presentar una resposta clínica important i un 17,2 % una resposta parcial). Tampoc hi va haver diferències en les anàlisis realitzades a subgrups, excepte en els pacients afroamericans i llatinoamericans, en els que sí que es va documentar un benefici en els pacients tractats amb rituximab versus placebo. En els pacients d'aquest subgrup que van rebre rituximab es va observar una resposta clínica important en un 13,8 % i una resposta clínica parcial en un 20 % dels pacients, mentre que en els que van rebre placebo, es va observar una resposta clínica important en només un 9,4 % i una resposta clínica parcial en un 6,3 % (p = 0,0408). Pel que fa a la seguretat del tractament, no es van detectar grans diferències en la incidència d'esdeveniments adversos greus. Quant a les reaccions durant la infusió, no hi va haver diferències en les primeres infusions, però sí en les subsegüents. Tot i els resultats de l'assaig EXPLORER, es continua considerant l'ús de rituximab per al tractament d'alguns pacients amb LES, ja que en l'assaig es van excloure aquells pacients amb una malaltia més greu, pel que es suggereix que els seus resultats poden no ser aplicables als pacients amb LES greu de la pràctica clínica real.

En aquells pacients amb LES que presenten una trombocitopènia greu i en els que presenten anèmia hemolítica, sí que s'han vist alguns resultats positius amb rituximab[19,56,57]. En una revisió sistemàtica i metaanàlisi que va incloure els resultats de cinc assaigs clínics aleatoritzats (463 pacients) es va observar una major taxa de resposta completa als 6 mesos en els pacients tractats amb rituximab que en els que van rebre la teràpia estàndard, que consistia en corticoides ± immunoglobulines intravenoses (46,8 % vs. 32,5 %; amb un risc relatiu [RR] de 1,42; interval de confiança al 95 % [IC 95 %] 1,13 – 1,77; p = 0,002)[57]. No es van observar diferències significatives en la taxa de resposta parcial entre els dos grups. El rituximab no es va associar de forma estadísticament significativa amb una reducció del sagnat en els pacients respecte els tractats amb teràpia estàndard (9,2 % vs. 5,2 %; RR 1,34; IC 95 % 0,63 – 2,87; p = 0,44). Pel que fa a la seguretat, el rituximab no es va associar a un augment d'infeccions.

A més, diversos estudis oberts han mostrat una bona resposta a rituximab en pacients amb LES amb quadres clínics diferents[58-61]. En un estudi multicèntric retrospectiu es van

incloure 131 pacients amb LES amb diferents manifestacions de la malaltia: artritis, nefritis, trombocitopènia, manifestacions neurològiques, lupus cutani, anèmia hemolítica, etc[60]. D'aquests, els pacients que van mostrar una millor resposta clínica van ser aquells amb afectació articular, lupus cutani, manifestacions neuropsiquàtriques, trombocitopènia o afectació general.

Justificació del projecte

Actualment, el rituximab continua essent el fàrmac més sol·licitat al CATSEU, i la glomerulonefritis per canvis mínims, la glomerulonefritis membranosa i el lupus eritematós sistèmic segueixen essent les indicacions més freqüents per a les que es sol·licita. En canvi, l'evidència publicada del seu ús en aquestes indicacions, tant a nivell local com internacional, és escassa i amb resultats variables. Aquesta manca d'evidència sovint genera incertesa sobre l'aprovació de les sol·licituds per aquests tractaments, pel que disposar de dades de pacients tractats en el nostre centre pot ser d'ajuda en la presa de decisions.

Cal tenir en compte també, que els pacients inclosos ens els assaigs clínics sovint no són representatius dels pacients que es troben en la pràctica clínica habitual. Això és així perquè els pacients inclosos en els assaigs clínics tenien unes característiques basals concretes i una activitat de la malaltia aparentment més lleu que aquells pels quals es reben sol·licituds de tractament amb rituximab en condicions diferents a les aprovades. A més, en els assaigs clínics es van utilitzar escales d'avaluació de resultats clínics que poden diferir de les utilitzades en la pràctica habitual i es va tenir poc en compte el criteri clínic de resposta utilitzat habitualment pels metges encarregats del tractament i seguiment dels pacients.

Això porta a una necessitat d'avaluar els resultats dels pacients del nostre centre tractats amb rituximab en condicions diferents a les aprovades, sobretot en aquelles indicacions per a les quals es sol·licita amb més freqüència, com són els diferents tipus de glomerulonefritis i el lupus eritematós sistèmic.

S'espera que els resultats d'aquest treball aportin informació rellevant sobre les característiques dels pacients amb diferents tipus de glomerulonefritis o lupus eritematós sistèmic tractats amb rituximab en condicions diferents a les aprovades en el nostre centre que ajudi en la presa de decisions terapèutiques per part dels clínics i en l'avaluació de cada sol·licitud per part del CATSEU.

HIPÒTESIS i OBJECTIUS

HIPÒTESIS

Les hipòtesis que es van plantejar per a la realització d'aquesta tesi doctoral es descriuen a continuació.

- Segons els resultats dels estudis previs, s'espera que la majoria de pacients amb nefropatia membranosa millorin després del tractament amb rituximab.
- En el cas d'altres tipus de glomerulonefritis, com són la glomerulonefritis membranoproliferativa, la malaltia de canvis mínims i la glomeruloesclerosi focal i segmentària, en base a les dades publicades, malgrat són escasses i variables, s'espera que millorarà un percentatge de pacients més baix que en els pacients amb nefropatia membranosa.
- En el cas del lupus eritematós sistèmic sense afectació renal aguda, s'esperen respostes similars a les prèviament observades en els estudis publicats, amb durades de la resposta d'un a dos anys.
- Quant a la seguretat del tractament amb rituximab en condicions diferents a les aprovades, malgrat que en els estudis publicats fins l'actualitat s'ha observat un perfil de seguretat acceptable, s'espera trobar al voltant d'un 10% d'esdeveniments adversos greus.

OBJECTIUS

Per a analitzar l'ús de rituximab en condicions diferents a les aprovades en dues de les indicacions més freqüentment sol·licitades a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron (nefropaties i lupus eritematós sistèmic), es van dissenyar dos estudis amb els següents objectius.

Estudi 1. Utilització de rituximab per al tractament de les glomerulopaties en un hospital terciari (2013 - 2017). Estudi RITUX-GLM.

Objectiu general

L'objectiu general d'aquest primer estudi és analitzar la utilització de rituximab en condicions no aprovades en pacients amb glomerulonefritis entre els anys 2013 i 2017 a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron per a valorar la resposta i tolerabilitat.

Objectius específics

- Analitzar en quants pacients amb nefropaties s'ha sol·licitat i utilitzat rituximab.
- Analitzar en quins tipus de nefropaties s'ha utilitzat.
- Descriure les característiques demogràfiques dels pacients amb nefropaties tractats amb rituximab.
- Descriure les altres característiques basals dels pacients amb nefropaties tractats amb rituximab.
- Descriure la utilització de les altres opcions de tractament possibles abans de la prescripció de rituximab en condicions no aprovades.
- Descriure la resposta observada després del tractament amb rituximab.
- Descriure els esdeveniments adversos observats durant el tractament amb rituximab.

Estudi 2. Utilització de rituximab per al tractament de les manifestacions no nefrològiques del lupus eritematós sistèmic en un hospital terciari (2013 – 2020). Estudi RITUX-LES.

Objectiu general

L'objectiu general d'aquest estudi és analitzar la utilització de rituximab en condicions no aprovades en pacients amb manifestacions agudes no nefrològiques del LES entre els anys 2013 i 2020 a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron per a valorar la resposta i tolerabilitat.

Objectius específics

- Analitzar en quins pacients amb manifestacions agudes no nefrològiques del LES s'ha sol·licitat i utilitzat rituximab.
- Analitzar en quines manifestacions del LES (cutànies, articulars, neurològiques, hematològiques, etc.) s'ha utilitzat.
- Descriure les característiques demogràfiques dels pacients amb LES sense afectació renal aguda tractats amb rituximab.
- Descriure les característiques basals dels pacients amb LES sense afectació renal aguda tractats amb rituximab.
- Descriure la utilització de les altres opcions de tractament possibles abans de la prescripció de rituximab en condicions no aprovades.
- Descriure la resposta al tractament amb rituximab.
- Descriure els esdeveniments adversos observats durant el tractament amb rituximab.

METODOLOGIA

METODOLOGIA

Per a l'avaluació de la utilització de rituximab en condicions no aprovades en pacients amb glomerulonefritis i en pacients amb LES a l'hospital, s'han realitzat dos estudis retrospectius. Tots s'han realitzat a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron per part del Servei de Farmacologia Clínica amb la col·laboració dels serveis de Nefrologia, Medicina Interna i Farmàcia. Tot seguit es resumeix el disseny i mètode de cadascun dels estudis.

Estudi 1. Utilització de rituximab per al tractament de les glomerulopaties en un hospital terciari (2013 - 2017). Estudi RITUX-GLM.

Per aquest primer estudi es va realitzar una anàlisi retrospectiva dels pacients amb glomerulopaties tractats amb rituximab en condicions no aprovades entre gener de 2013 i desembre 2017, amb seguiment fins a desembre de 2018. Es van incloure tots els pacients adults per als quals es va sol·licitar i aprovar tractament amb rituximab per a una de les següents nefropaties: nefropatia membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, glomerulonefritis associada a canvis mínims i glomeruloesclerosi segmentària i focal.

La recollida de dades es va realitzar a partir dels registres de les sol·licituds rebudes al servei de Farmàcia de l'hospital durant aquest període i es va completar amb dades de la història clínica electrònica i la base de dades de prescripció electrònica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron. Es va recollir informació sobre les característiques demogràfiques i clíniques dels pacients i els tractaments previs que havien rebut per a la nefropatia.

Es va registrar la data de sol·licitud de rituximab, la dosi, la indicació d'ús i l'especialitat del metge sol·licitant. Es van recollir les raons que havien motivat les sol·licituds (manca de resposta a alternatives prèvies disponibles, toxicitat, contraindicacions o altres) i els tractaments concomitants.

La resposta es va classificar com completa, parcial o manca de resposta. Per a la seva valoració es van tenir en compte els criteris de la guia de la KDIGO[40]. La resposta

completa es defineix com una proteïnúria menor de 0,3 g al dia confirmada amb dos valors obtinguts amb una setmana de separació, acompanyada d'una concentració d'albúmina sèrica normal i uns nivells normals de creatinina sèrica. La resposta parcial fa referència a una proteïnúria menor de 3,5 g al dia i una reducció d'un mínim del 50 % dels valors de proteïnúria pic, confirmada amb dos valors obtinguts amb una setmana de separació, acompanyada d'una millora o normalització de les concentracions sèriques d'albúmina i uns nivells estables de creatinina sèrica. En cas de no complir aquests criteris, es considera manca de resposta.

La resposta al tractament es va avaluar després de cada cicle de rituximab i per a cada tipus de nefropatia per separat, atès que són malalties amb característiques clíniques i pronòstiques diferents.

En el cas dels pacients amb glomerulonefritis membranosa es van recollir i analitzar els nivells d'anticossos anti-PLA2R.

També es van recollir i analitzar els nivells de cèl·lules B CD19 positives circulants abans i després del tractament amb rituximab per als pacients tractats entre el 2015 i el 2017, atesa la manca de dades per als pacients tractats abans del 2015.

Els esdeveniments adversos es van classificar i avaluar d'acord amb l'algoritme del Sistema Espanyol de Farmacovigilància[62,63] i la terminologia MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*)[64].

L'anàlisi estadística de les variables contínues es va expressar en medianes i rang interquartílic, i la de les categòriques en freqüències i proporcions. Les diferències estadístiques en els paràmetres clínics i analítics abans i després del tractament amb rituximab es van avaluar mitjançant la prova de rangs amb signe de Wilcoxon, que és una prova no paramètrica per a comparar mostres relacionades. L'anàlisi es va realitzar amb R versió 4.2.1.[65].

Estudi 2. Utilització de rituximab per al tractament de les manifestacions no nefrològiques del lupus eritematós sistèmic en un hospital terciari (2013 – 2020). Estudi RITUX-LES.

Per al segon estudi es va realitzar una anàlisi retrospectiva dels pacients amb LES sense afectació renal aguda tractats amb rituximab en condicions no aprovades entre gener de 2013 fins a desembre 2020, amb seguiment fins a desembre 2021. Es van incloure tots els pacients adults amb manifestacions agudes no nefrològiques del LES per als quals es va sol·licitar rituximab. Sí que es van incloure pacients amb afectació renal quan aquesta no era el motiu per a sol·licitar tractament amb rituximab.

La recollida de dades es va realitzar a partir dels registres de les sol·licituds rebudes al servei de Farmàcia de l'hospital durant el període d'estudi que es van aprovar, i es va completar amb dades de la història clínica electrònica i la base de dades de prescripció electrònica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron. Es va recollir informació sobre les característiques demogràfiques i clíniques dels pacients i els tractaments previs que havien rebut per a tractar manifestacions del LES.

Es va registrar la data de sol·licitud de rituximab, la dosi, la indicació d'ús i l'especialitat del metge sol·licitant. Es van recollir els motius que havien motivat les sol·licituds: manca de resposta a alternatives prèvies disponibles, toxicitat, contraindicacions o altres. També es van recollir els tractaments concomitants.

La resposta es va classificar com completa, parcial o manca de resposta. Per a la seva valoració es van tenir en compte els criteris actuals basats en l'índex SLEDAI-2K (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*). Les guies del DORIS (*Definitions of Remission in SLE*) Task Force recomanen una única definició de remissió basada en l'índex SLEDAI[66]. La remissió completa es considera quan l'SLEDAI és igual a 0, sense tenir en compte els paràmetres serològics, i el pacient pot estar rebent tractament amb antipalúdics, corticoides a dosis baixes i/o amb dosis estables d'immunosupressors, incloent fàrmacs biològics. Aquesta definició és actualment recomanada per a la pràctica clínica i també en recerca, incloent assaigs clínics i estudis observacionals.

La resposta parcial es va definir com una millora del 50 % en la puntuació del SLEDAI-2K en comparació amb la puntuació basal. Quan cap d'aquests criteris es va complir, es va considerar una manca de resposta.

Addicionalment, es van definir uns criteris de resposta per a les principals manifestacions orgàniques implicades.

En els pacients amb púrpura trombocitopènica autoimmune la resposta completa es va definir com un recompte superior o igual a 100.000 plaquetes/mm^3 i una resposta parcial com un recompte entre 20.000 i < 100.000 plaquetes/mm^3. L'absència de canvi en el recompte de plaquetes o un recompte inferior a 20.000 plaquetes/mm^3 es va considerar com una manca de resposta.

En els pacients amb altres alteracions hematològiques, una millora en els nivells d'hemoglobina i/o leucòcits comparat amb els nivells basals es va considerar com una resposta parcial, i una normalització dels nivells, com una resposta completa. L'absència de canvi en els nivells d'hemoglobina i/o leucòcits es va considerar una manca de resposta.

Les respostes en altres manifestacions clíniques, com les alteracions cutànies (lupus discoide, eritema malar, etc.), les articulars i les neurològiques van ser definides com a resposta parcial en cas de milloria de les manifestacions clíniques, o com a resposta completa en cas de desaparició. La manca de canvi en els signes i símptomes clínics es va considerar com a no resposta.

La resposta es va avaluar als 2 – 6 mesos després de cada cicle de rituximab. Els paràmetres serològics que es van analitzar abans i després del tractament van ser els nivells de complement C3 i C4, la velocitat de sedimentació globular (VSG), els nivells d'anticossos anti-ADNdc (anti-ADN de doble cadena) i d'immunoglobulina G. També es van recollir els nivells de cèl·lules B CD19 positives circulants quan va ser possible.

Els esdeveniments adversos es van classificar i avaluar d'acord amb l'algoritme del Sistema Espanyol de Farmacovigilància i la terminologia MedDRA[64].

Es va crear una base de dades mitjançant la plataforma REDCap (*Research Electronic Data Capture*) específicament dissenyada per a aquest segon estudi[67,68]. Això va permetre recollir i registrar les dades amb agilitat, així com realitzar l'anàlisi posterior.

L'anàlisi estadística de les variables contínues es va expressar en medianes i rang interquartílic, i la de les categòriques en freqüències i proporcions. Les diferències estadístiques en els paràmetres clínics i analítics abans i després del tractament amb rituximab es van avaluar mitjançant la prova de rangs amb signe de Wilcoxon, que és una prova no paramètrica per a comparar mostres relacionades. Es van utilitzar corbes de Kaplan-Meier per a estimar el temps des de la primera infusió de rituximab fins al primer brot. L'anàlisi es va realitzar amb R versió 4.2.1.[65].

Finalment, es va realitzar una revisió narrativa de la bibliografia publicada amb l'objectiu d'identificar similituds i diferències quant a metodologia i resultats. Es va realitzar una cerca a PubMed amb els termes MeSH "*Rituximab*" i "*Lupus Erythematosus, Systemic*" junt amb els termes en text lliure "*rituximab"* i "*Systemic Lupus Erythematosus*" units amb operadors booleans, fins a desembre de 2022. Es van incloure tots els estudis observacionals publicats en anglès i castellà amb resultats de pacients amb LES sense afectació renal tractats amb rituximab. Els assaigs clínics, sèries de casos, publicacions de casos i capítols de llibres es van excloure de la revisió.

ESTUDI 1

Utilització de rituximab per al tractament de les glomerulopaties en un hospital terciari (2013 – 2017).

Estudi RITUX-GLM.

Sans-Pola C, Agustí A, Bosch JÀ, Agraz I, Alerany C, Danés I. Off-label use of rituximab in patients with different types of nephropathies in a tertiary hospital: a retrospective study. *J Clin Med.* 2021 Oct 26;10(21):4941.

Journal of
Clinical Medicine

MDPI

Article

Off-Label Use of Rituximab in Patients with Different Types of Nephropathies in a Tertiary Hospital: A Retrospective Study

Carla Sans-Pola [1,2,3], Antònia Agustí [1,2,3,*], Josep Àngel Bosch [4,5], Irene Agraz [6], Carmen Alerany [7] and Immaculada Danés [1,2,3]

1 Department of Clinical Pharmacology, Vall d'Hebron Hospital Universitari, 08035 Barcelona, Spain; csp.mir@icf.uab.cat (C.S.-P.); id@icf.uab.cat (I.D.)
2 Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra, Spain
3 Immunomediated Diseases and Innovative Therapies Research Group, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Hospital Universitari, 08035 Barcelona, Spain
4 Department of Internal Medicine, Vall d'Hebron Hospital Universitari, 08035 Barcelona, Spain; jaboschg@gmail.com
5 Department of Internal Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra, Spain
6 Department of Nephrology, Referrer in Complex Glomerular Diseases in Adults, Vall d'Hebron Hospital Universitari, 08035 Barcelona, Spain; iagraz@vhebron.net
7 Pharmacy Service, Vall d'Hebron Hospital Universitari, 08035 Barcelona, Spain; calerany@vhebron.net
* Correspondence: antonia.ficf@gmail.com or ag@icf.uab.cat

check for updates

Citation: Sans-Pola, C.; Agustí, A.; Bosch, J.À.; Agraz, I.; Alerany, C.; Danés, I. Off-Label Use of Rituximab in Patients with Different Types of Nephropathies in a Tertiary Hospital: A Retrospective Study. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 4941. https://doi.org/10.3390/jcm10214941

Academic Editors: Antonio J. Carcas-Sansuán and Alberto M. Borobia Pérez

Received: 17 September 2021
Accepted: 24 October 2021
Published: 26 October 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Abstract: Off-label use of rituximab is commonly requested for patients with resistant nephropathies. The outcomes and tolerability of rituximab in adult patients with nephropathy treated at our hospital (from 2013 to 2018) were described. Data were retrieved from electronic medical records. Response was classified as complete remission (CR), partial remission (PR), or no response (NR) according to the KDIGO criteria. A total of 89 requests were received for 61 patients. Median age was 58 years (45.9% female). Idiopathic membranous nephropathy (MN) (n = 30) was the most frequent indication, followed by minimal change disease (MCD) (n = 15) and secondary membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) (n = 12). Three patients with focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) were included. After most treatment cycles in MN, a CR or PR was observed; median proteinuria levels significantly decreased for these patients (6000 mg/24h (IQR 3584–10,300) vs. 1468.8 (IQR 500–4604.25), $p < 0.01$). In MPGN, no response was documented after 46.7% of rituximab cycles. A CR or PR was described with the majority of rituximab cycles in MCD, with a significant decrease in proteinuria (6000 mg/24 h (IQR 4007–11,426) vs. 196.8 (IQR 100–1300), p = 0.013). No cycles produced a response in FSGS. Mean CD19+ B-cell decreased in all types of nephropathy (10.44% vs. 0.29%, $p < 0.0001$). Eleven patients presented infusion-related reactions, and 17 presented infectious complications. The majority of patients with MN and MCD had complete or partial responses; however, neither MPGN nor FSGS had encouraging results.

Keywords: rituximab; off-label; glomerulonephritis; nephropathy; clinical pharmacology

1. Introduction

Rituximab is a chimeric mouse/human monoclonal antibody that binds specifically to the transmembrane antigen CD20 located on B lymphocytes. It was initially approved by the European Medicines Agency in 1998 for the treatment of patients with chemoresistant stage III–IV lymphoma. Since then, its indications have broadened, and it is currently authorized for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma, chronic lymphocytic leukemia, rheumatoid arthritis, granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis, and pemphigus vulgaris. However, it is also often prescribed off-label for the treatment of other indications, such as patients with resistant glomerulonephritis [1].

Off-label medicine use refers to the prescription of a drug for unapproved indications, routes of administration, or patient groups [2]. Despite it being commonly used in clinical practice, the evidence on the efficacy, safety, and tolerability of the off-label use of medicines is often scarce.

Since 2009, Spanish legislation regulates and classifies drug use in special situations, including the use of medicines in unapproved conditions, the use of unmarketed drugs, and compassionate use [3]. Taking into account that off-label use may increase the hospital spending on drugs and overall risks, the Catalan Health Service released an Instruction in 2010 to regulate its use in Catalonia [4]. A retrospective study published in 2013 described all the off-label rituximab requests received in the Vall d'Hebron University Hospital and described a high number of requests for hematologic diseases (46%), systemic connective tissue disorders (27%), and nephropathies (20%) [5]. A subsequent prospective study of patients treated with off-label drugs in five Catalan public hospitals included a total of 232 requests for 226 patients with 102 different diseases [6]. The most frequent pharmacological group was monoclonal antibodies, rituximab being the most frequent, which was used in 22 different indications in a one-year period.

So far, some case-series and small cohorts of patients with different refractory nephropathies treated with rituximab have been published [7–12].

Membranous nephropathy (MN) is the most common cause of nephrotic syndrome in non-diabetic Caucasian adults [13]. Most cases are idiopathic (primary MN), but approximately 25% of MN are secondary. Most patients with primary MN have antibodies against podocyte proteins: 70–80% have circulating anti-phospholipase A2 receptor 1 (anti-PLA2R) autoantibodies, and a small percentage of patients with secondary MN can have them too [14]. There is a tight correlation between autoantibody levels and disease activity; thus, decreasing PLA2R-antibodies titer has become an important goal [14–16]. The ideal treatment of patients with primary membranous nephropathy is still unknown. They have been classically treated with alkylating agents, corticosteroids, and calcineurin inhibitors; however, the treatment benefits of these medicines remain uncertain and have been associated with serious adverse events [17]. The existing evidence that B lymphocytes play a crucial role in the pathogenesis of membranous nephropathy led to the testing of rituximab as a therapeutic approach. Some observational studies have described the safety and efficacy profile of rituximab in these patients [8–10], and a randomized non-inferiority clinical trial concluded that rituximab was non-inferior to cyclosporine in inducing complete or partial response of proteinuria after one year [18]. Although this has since then shed some light on the use of rituximab for the treatment of MN, it is noteworthy that only 30% of patients included in the clinical trial had a history of immunosuppressive therapy use and may not have been representative of the rituximab utilization in those patients with more history of failure with other immunosuppressants. Furthermore, another clinical trial showed that treatment with corticosteroid–cyclophosphamide (Ponticelli regimen) induced remission in a significantly greater number of patients with primary MN than tacrolimus–rituximab [16].

Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) is produced by deposits of antibodies that accumulate and proliferate in the basal membrane [19]. Current guidelines recommend treatment with corticosteroids and cytotoxic agents, with or without plasmapheresis, depending on the severity [17]. Rituximab has also been suggested as a treatment option for patients with primary MPGN; however, data on its use on these patients are limited to case reports and retrospective studies [11].

Minimal Change Disease (MCD) is not characterized by immune deposits and has no glomerular lesions under light microscopy [19]. Its pathogenic mechanisms primarily affect the podocyte, and, together with focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), it is known as podocytopathy. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines recommend high-dose oral corticosteroids for initial treatment of MCD and FSGS [15]. In patients with contraindications for corticosteroids, they recommend initial treatment with cyclophosphamide, calcineurin inhibitors, or mycophenolate mofetil for MCD, and

calcineurin inhibitors for FSGS. MCD is thought to be T cell-mediated; thus, the role of rituximab in this disease is still unclear. Some published clinical studies have described the efficacy of rituximab in MCD in pediatric patients; however, its clinical role in adult patients remains undetermined [20,21].

Currently, predictive biomarkers for rituximab treatment efficacy are unknown. However, measurement of CD19+ B cells in blood can be used as marker of successful B cell depletion and treatment efficacy [22].

The aim of this study was to assess the rate of response and tolerability of off-label use of rituximab in patients with resistant nephropathies, as well as the clinical evolution of treated patients

2. Materials and Methods

A retrospective observational study of adult patients with different types of primary or secondary nephropathy treated with off-label rituximab at the Vall d'Hebron University Hospital from January 2013 to December 2017 was performed. Patients were identified from a register of the off-label rituximab requests received at the Pharmacy Service. Patients were followed-up until December 2018. The study was conducted at the Clinical Pharmacology department, in collaboration with the Nephrology and Pharmacy departments.

A review of electronic medical records was carried out to obtain demographic data, clinical data, information on the indication for rituximab use (clinical, biological, pathological, and image data according to each type of nephropathy), dosage and treatment regimen of rituximab, previous and concomitant treatments, short-term and long-term rituximab treatment outcomes, and adverse events. This information was verified by consulting the clinicians responsible for the patient's care. Data were collected using data collection sheets and were registered into a database specifically designed for this study.

All patients treated with rituximab in the Vall d'Hebron University Hospital receive premedication intravenously before rituximab infusions, consisting of paracetamol 1 g, methylprednisolone 100 mg, and dexchlorpheniramine 5 mg, and after, they all receive prophylactic treatment with trimethoprim/sulfamethoxazole 160/800 mg to prevent infections.

Treatment response was classified as complete remission (CR), partial remission (PR), or no response (NR) according to the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Guidelines for Glomerulonephritis criteria [17]. CR is defined as urinary protein excretion < 0.3 g/24 h (uPCR < 300 mg/g or <30 mg/mmol), confirmed by two values at least 1 week apart, accompanied by a normal serum albumin concentration and a normal serum creatinine. PR refers to a urinary protein excretion < 3.5 g/24 h (uPCR < 3500 mg/g or <350 mg/mmol) and a 50% or greater reduction from peak values, confirmed by two values at least 1 week apart, accompanied by an improvement or normalization of the serum albumin concentration and stable serum creatinine. Normal levels of protein excretion in urine are considered to be <150 mg/24 h [19]. The treatment response was assessed after each rituximab treatment cycle and for each type of nephropathy separately. Additionally, the proportion of patients who always had a CR or a PR and the proportion of those who never responded were also described. Before and after rituximab treatment CD19+ B-cell levels were only assessed for patients from 2015 to 2017 due to missing values for patients from previous years. For MN, before and after anti-PLA2R antibodies were also assessed (negative: <14 RU/mL, borderline: 14–20 RU/mL, and positive: >20 RU/mL) [14]. Only patients from 2016 and 2017 were included in this analysis due to missing values for patients in previous years.

Adverse events were classified and assessed according to the *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA®) [23] and the algorithm of the Spanish Pharmacovigilance System [24,25]. The *International Classification of Diseases, 11th revision* (ICD-11) was used to classify medical indications for rituximab use [26].

The study was conducted according to international ethical recommendations and was approved by the local Research Ethics Committee following the national directives related to post-authorization studies.

Statistical analysis of categorical and continuous variables was performed by means of the distribution of frequencies and proportions, median, and interquartile range (IQR). Statistical differences were assessed using the Wilcoxon signed-rank test. Significance was set at a level of 0.05 and was two-tailed. The analysis was performed using RStudio 4.0.3 software (RStudio Team. RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA, USA).

3. Results

A total of 89 requests for off-label use of rituximab were received for 61 patients during the study period. All requests were approved. The median age was 58 (IQR 47.0–71.0) years, and 28 (45.9%) were female. Their baseline characteristics can be seen in Table 1. All prescribers were nephrologists. In most cases, each rituximab request or treatment cycle consisted of the administration of two doses of 1000 mg given intravenously on day 1 and day 14. Only 6.5% of cycles were adjusted to body surface (four cycles corresponding to four patients).

Table 1. Baseline clinical characteristics of patients.

Type of GN *n* **(%)**	**MN** **30 (49.2)**	**MPGN** **12 (19.7)**	**MCD** **15 (24.6)**	**FSGS** **3 (4.9)**	**PICGN** **1 (1.6)**
Age (median (IQR)) years	61 (45–71)	58 (53–66)	53 (43–7)	52 (48–60)	72
Sex					
Women, *n* (%)	12 (40)	7 (58.3)	7 (46.6)	2 (66.7)	0
Men, *n* (%)	18 (60)	5 (41.7)	8 (53.3)	1 (33.3)	1 (100)
Tobacco smoking, *n* (%)	11 (36.7)	8 (66.6)	6 (40.0)	1 (33.3)	1 (100)
Alcohol consumption, *n* (%)	4 (13.3)	3 (25.0)	0	0	1 (100)
Comorbidities, *n* (%)					
Hypertension	16 (53.3)	8 (66.7)	6 (40.0)	1 (33.3)	1 (100)
Hyperlipidemia	17 (56.7)	4 (33.3)	3 (20.0)	2 (66.7)	0
Obesity	4 (13.3)	1 (8.3)	4 (26.7)	1 (33.3)	0
Type 2 diabetes	5 (16.7)	3 (25.0)	1 (6.7)	1 (33.3)	0
Hyperuricemia	9 (30.0)	0	1 (6.7)	0	0
Neoplasms	6 (20.0)	6 (50.0)	2 (13.3)	0	1 (100)
Autoimmune diseases	2 (6.7)	5 (41.7)	4 (26.7)	2 (66.7)	1 (100)
Hepatitis C infection	1 (3.3)	9 (75.0)	1 (6.7)	0	0
Hepatitis B infection	1 (3.3)	3 (25.0)	0	0	0
Type II cryoglobulinemia	0	9 (75.0)	0	0	0
Proteinuria (median (IQR)) mg/24 h	6700 (3584–12,800)	1856 (771.5–3423.8)	6000 (4300–11,800)	8078 (4418.8–10,313.2)	N/D
Serum creatinine (median (IQR)) mg/dL	1.11 (0.89–1.83)	2.06 (1.21–2.93)	0.98 (0.78–1.52)	1.9 (1.37–2.03)	7.26
Serum albumin (median (IQR)) g/dL	3.08 (2.4–3.6)	3.13 (3.03–3.56)	2.9 (2.26–3.1)	2.97 (2.89–3.39)	N/D
Glomerular filtration rate (median (IQR)) mL/min/1.73 m^2	75 (59–89)	29 (20.5–48.5)	77.5 (52–90)	40 (33–63.9)	7
Months from diagnosis to first RTX cycle (median (IQR))	31.5 (7.75–96.25)	4 (1–10)	15.5 (9–38.75)	9.50 (7.25–11.75)	0
No. of previous immunosuppressive treatments (median (IQR))	1 (1–2)	1.5 (1–3)	2 (1.5–2)	4 (3–4)	1
Previous immunosuppressants *n* (%)					
Corticosteroids	10 (33.3)	7 (58.3)	13 (86.7)	3 (100)	1 (100)
Tacrolimus	19 (63.3)	3 (25.0)	10 (66.7)	2 (66.7)	0
Mycophenolate mofetil	4 (13.3)	1 (8.3)	2 (13.3)	2 (66.7)	0
Other	5 (16.7)	5 (41.7)	3 (20.0)	2 (66.7)	0
Other					
ACEIs or ARBs *n* (%)	19 (63.3)	3 (2.5)	10 (66.7)	2 (66.7)	0

MN: membranous nephropathy. MPGN: membranoproliferative glomerulonephritis. MCD: minimal change disease. FSGS: focal segmental glomerulosclerosis. RTX: rituximab. N/D: No data available. IQR: interquartile range.

The most frequent indication was idiopathic membranous nephropathy (MN), with a total of 30 patients (49.2%), followed by minimal change disease (MCD) with 15 patients (24.6%) and secondary membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) with 12 patients (19.7%). Additionally, three patients (4.9%) with focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) and one case of pauci-immune crescentic glomerulonephritis (PIGN), a rapidly progressive glomerulonephritis, were included. The most frequent comorbidities were hypertension and hyperlipidemia. In total, 15 patients had been previously diagnosed

with a neoplasm (11 malignant; none were active at the moment of treatment with rituximab). Table 1 shows other comorbidities, previous treatments, and the median time from diagnosis to the first rituximab request for each type of nephropathy.

3.1. Membranous Nephropathy

Idiopathic MN was the most frequent type of nephropathy among included patients. There were two patients with secondary MN. One of them had a type 2 renal papillary carcinoma and persistent negative anti-PLA2R antibodies. The other one had a concomitant active VHC infection and positive anti-PLA2R. One of the patients with idiopathic MN was lost to follow-up after the first rituximab cycle.

There were a total of 47 rituximab requests for 30 MN patients. The median time from diagnosis to the first treatment cycle was 31.5 months (IQR 7.75–96.25), with a median time of follow-up of 33 months (IQR 19.25–51). Most patients had received some previous immunosuppressive treatment, with tacrolimus being the most frequent (19; 63.3%). Nineteen patients (63.3%) were receiving treatment with ACEIs and/or ARBs. Median baseline proteinuria levels for patients with MN were high, and their baseline renal function was slightly compromised (Table 1).

The median number of rituximab cycles was one (IQR 1–2), with a maximum of four. After rituximab treatment, the median proteinuria and serum albumin levels significantly decreased (Figure S1 and Table 2). However, for most patients this value was still over the considered normal level. Table 2 shows proteinuria, serum creatinine, and serum albumin levels before and after treatment for each type of nephropathy.

Table 2. Proteinuria, serum creatinine, and serum albumin values before and after rituximab treatment for the three main types of nephropathies.

	MN			MPGN			MCD		
	Before	After	*p*	Before	After	*p*	Before	After	*p*
Proteinuria (median (IQR)) mg/24 h	6000 (3584–10,300)	1468.8 (500–4604.25)	<0.01	1856 (771.5–3423.8)	1000 (846–6036)	0.59	6000 (4007–11,426)	196.8 (100–1300)	0.013
Serum creatinine (median (IQR)) mg/dL	1.01 (0.89–1.26)	1.05 (0.91–1.33)	0.58	1.7 (1.21–2.78)	1.55 (1.18–3.08)	0.64	1.05 (0.79–1.53)	0.88 (0.74–1.16)	0.56
Serum albumin (median (IQR)) g/dL	3.34 (2.528–3.653)	3.85 (3–4.095)	0.002	3.13 (3.1–3.56)	3.305 (3.028–4.033)	0.33	2.9 (2.26–3.25)	4 (3.6–4.22)	0.003

N: membranous nephropathy. MPGN: membranoproliferative glomerulonephritis. MCD: minimal change disease. IQR: interquartile range.

All but one patient had positive baseline levels of anti-PLA2R antibodies, with a median value of 57.65 RU/mL (IQR 14.15–105.1). After rituximab treatment, the median levels of anti-PLA2R antibodies were 2.6 RU/mL (IQR 2–5.7).

Table 3 shows the results after each rituximab treatment cycle for each type of nephropathy. After most cycles in patients with MN, a CR or PR was observed (36.2% and 40.4%, respectively). The median time from the treatment cycle to response was 2 months (IQR 1–5).

A total of 23.3% and 26.7% of patients always had a CR or PR after rituximab cycles, respectively. However, eight patients (26.7%) never responded (Table S1). Among the patients that relapsed after having responded partially or completely to rituximab, the median time from treatment to relapse was 24 months (IQR 16–31). Additional information can be found in Table S1.

A total of 22 patients (73.3%) received concomitant treatment with one or more immunosuppressive medication during the treatment with rituximab, and the same number of patients needed further therapy after rituximab, either to maintain disease remission or to treat new flares. Table 4 shows concomitant and post-rituximab treatments.

Table 3. Observed outcome after each rituximab treatment cycle.

Type of GN	MN	MPGN	MCD	FSGS	PICGN
No. of RTX treatment cycles, *n*	47	15	23	3	1
Outcome after RTX treatment cycles:					
CR, *n* (%)	17 (36.2)	4 (26.7)	13 (56.5)	0	0
PR, *n* (%)	19 (40.4)	4 (26.7)	6 (26.1)	0	0
NR, *n* (%)	10 (21.3)	7 (46.7)	3 (13.0)	3 (100)	1 (100)
Unknown, *n* (%)	1 (2.1) [a]	0	1 (4.3) [a]	0	0

MN: membranous nephropathy. MPGN: membranoproliferative glomerulonephritis. MCD: minimal change disease. FSGS: focal segmental glomerulosclerosis. CR: complete response. PR: partial response. NR: no response. RTX: rituximab. [a] Patients lost to follow-up.

Table 4. Concomitant and post-RTX treatment.

Type of GN *n* (%)	MN 30 (49.2)	MPGN 12 (19.7)	MCD 15 (24.6)	FSGS 3 (4.9)	PICGN 1 (1.6)
No. of concomitant immunosuppressive treatments (median (IQR))	1 (1–2)	1.5 (1–3)	2 (1.5–2)	4 (3–4)	1
Concomitant immunosuppressants, *n* (%)					
Corticosteroids	4 (13.3)	3 (25.0)	7 (46.7)	2 (66.7%)	1 (100)
Tacrolimus	16 (53.3)	2 (16.7)	4 (26.7)	1 (33.3)	0
Mycophenolate mofetil	2 (6.7)	3 (25.0)	3 (20.0)	0	0
Cyclosporine A	2 (6.7)	1 (8.3)	1 (6.7)	1 (33.3)	0
No. of post-RTX immunosuppressive treatments (median (IQR))	1 (0.25–2)	2.5 (2–3)	1 (0–1.5)	1 (1–2.5)	2
Post-RTX immunosuppressants, *n* (%)					
Corticosteroids	5 (16.7)	2 (16.7)	4 (26.7)	1 (33.3)	0
Tacrolimus	18 (60.0)	5 (41.7)	4 (26.7)	1 (33.3)	0
Mycophenolate mofetil	3 (10.0)	2 (16.7)	4 (26.7)	0	0
Other	5 (16.7)	1 (8.3)	0	1 (33.3)	1 (100)
Post-RTX plasmapheresis, *n* (%)	0	4 (33.3)	0	0	1 (100)
Post-RTX hemodialysis, *n* (%)	2 (6.7)	2 (16.7)	2 (13.3)	2 (66.7)	0

MN: membranous nephropathy. MPGN: membranoproliferative glomerulonephritis. MCD: minimal change disease. FSGS: focal segmental glomerulosclerosis. IQR: interquartile range.

3.2. Membranoproliferative Glomerulonephritis

Most of the included MPGN cases were related to HCV infection and type II cryoglobulinemia. There was only one patient with idiopathic MPGN. There was a total of 15 off-label rituximab requests for 12 patients. Median time from diagnosis to the first cycle was 4 months (IQR 1–10), and median follow-up time was 26 months (IQR 9.25–63). See Table 1 for baseline characteristics.

For these patients, the median number of previous immunosuppressants was 1.5 (IQR 1–3), and the most frequently used were corticosteroids (7; 58.3%), followed by cyclophosphamide (4; 33.3%), in accordance with current clinical practice guidelines. In addition, to treat HCV infection prior to the rituximab treatment, four patients with HCV-related secondary MPGN had already received antiviral therapy, such as entecavir, ritonavir, lamivudine, ribavirin, and sofosbuvir. Median baseline proteinuria levels for patients with MPGN were high, although they appeared to be milder than for patients with MN; however, their baseline renal function appeared to be highly compromised.

The median number of rituximab cycles was one (IQR 1–2), and the patient who received the higher number of treatment cycles received a total of two. A total of 46.7% of cycles did not induce disease remission (Table 3), and there was no significant difference between before and after proteinuria levels (Table 2). Among those cycles that induced remission, the median time from treatment to response was 0.5 months (IQR 0–1).

Half of the MPGN patients never responded to rituximab (Table S1). A total of 10 patients (83.3%) received concomitant therapy, with a median number of concomitant immunosuppressants of 1.5 (IQR 1–3) (Table 4). Other therapies were also used concomitantly in some patients, such as plasmapheresis (1; 8.3%), hemodialysis (1; 8.3%), and

antiviral medicines to treat the HCV infection (3; 25%). Most patients required other therapies after rituximab treatment to achieve disease remission (Table 4).

3.3. Minimal Change Disease

All cases of MCD were idiopathic. There was a total of 23 requests for 15 patients. One patient who received only one cycle was lost to follow-up. The median time from diagnosis to the first treatment cycle was 15.5 months (IQR 9–38.75). Median follow-up time was 24 months (IQR 17–30.5). Most patients had received prior immunosuppressant treatments. The median baseline proteinuria was high, and serum albumin levels were accordingly low. Their renal function (glomerular filtration rate and serum creatinine) was not as compromised. Other baseline characteristics can be seen in Table 1. A total of 86.7% of patients had a steroid-dependent nephrotic syndrome.

The median number of rituximab cycles was one (IQR 1–2), with a maximum of three. There was a significant decrease in before and after rituximab proteinuria and a significant increase in serum albumin levels (Table 2). As seen in Table 3 after most cycles, some response was observed (CR in 56.5% and PR in 26.1% PR). The median time from treatment cycle to response was 1 month (IQR 1–1).

A total of 66.7% of patients (n = 10) always had a CR after rituximab cycles, and only 13.3% of them (n = 2) never responded (Table S1). Among the patients who relapsed after having a PR or CR, the median time from treatment to relapse was 15 months (IQR 12.75–27).

A total of 12 patients (80%) received one or more concomitant immunosuppressants during their treatment with rituximab, with a median number of two different agents (IQR 1.5–2) (Table 4). The need for immunosuppressive treatment seemed lower after receiving rituximab (median 1; IQR 0–1.5), mainly due to a reduction in the use of corticosteroids. Treatments after rituximab therapy can be seen in Table 4.

3.4. Focal Segmental Glomerulosclerosis

Two patients with idiopathic FSGS and one patient with genetic FSGS, related to LMX1B gene mutation, were included. There were three requests for three patients. The median time from diagnosis to the first request was 9.5 months (IQR 7.25–11.75). Baseline proteinuria levels were very high, with accordingly low serum albumin levels, and their baseline renal function was compromised. Other baseline characteristics can be seen in Table 1.

All patients had received two or more previous immunosuppressive drugs, with a median of four (IQR 3–4), and two of them had received previous treatment with ACEIs and/or ARBs (Table 1). None of the cycles produced a treatment response (Table 3), and there were no significant differences in before and after proteinuria levels (Table 2). All patients required concomitant and post-rituximab medication (Table 4). Two of them required hemodialysis.

3.5. Pauci-Immune Crescentic Glomerulonephritis

The single case of rapidly progressive glomerulonephritis was a 72-year-old patient who did not respond to previous treatment with corticosteroids (Table 1). Anti-glomerular basement membrane antibodies (Anti-GBM) and antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) were both negative, and the patient was diagnosed with pauci-immune crescentic glomerulonephritis (PICGN). The patient received one rituximab cycle, but no response was achieved (Table 2, Table 3 and Table S1) and eventually required treatment with plasmapheresis and cyclophosphamide with bad results (Table 4).

3.6. CD19+ B-Cell Levels

From the year 2015 to 2017, 31 patients received one or more rituximab treatment cycles: 13 MN patients (41.9%), 12 MCD patients (38.7%), 4 MPGN patients (12.9%), and 2 other patients with a FSGS and a RPGN. Considering all the patients included in

this period (n = 31), the CD19+ B cell values (in percentage) were higher before rituximab treatment than after, with mean values of 10.44% (95% confidence interval (95% CI) 7.6–14.2) and 0.29% (95% CI 0.008–1), respectively. This difference was statistically significant ($p < 0.0001$). The median time from treatment to CD19+ B cell assessment was of 1 month (IQR 1–2).

All patients had a depletion of CD19+ B cells after rituximab treatment, and most (80.6%) responded to rituximab; however, six patients (19.4%) did not have a significant decrease in proteinuria levels and did not respond to the treatment. It is worth mentioning that four patients had no detectable CD19+ B cells at baseline but were treated with rituximab regardless because of the severity of their disease. They all had a complete or partial response. Figure 1 shows mean CD19+ B cell values before and after rituximab for each of the three main types of nephropathies (MN, MCD, and MPGN) in this period.

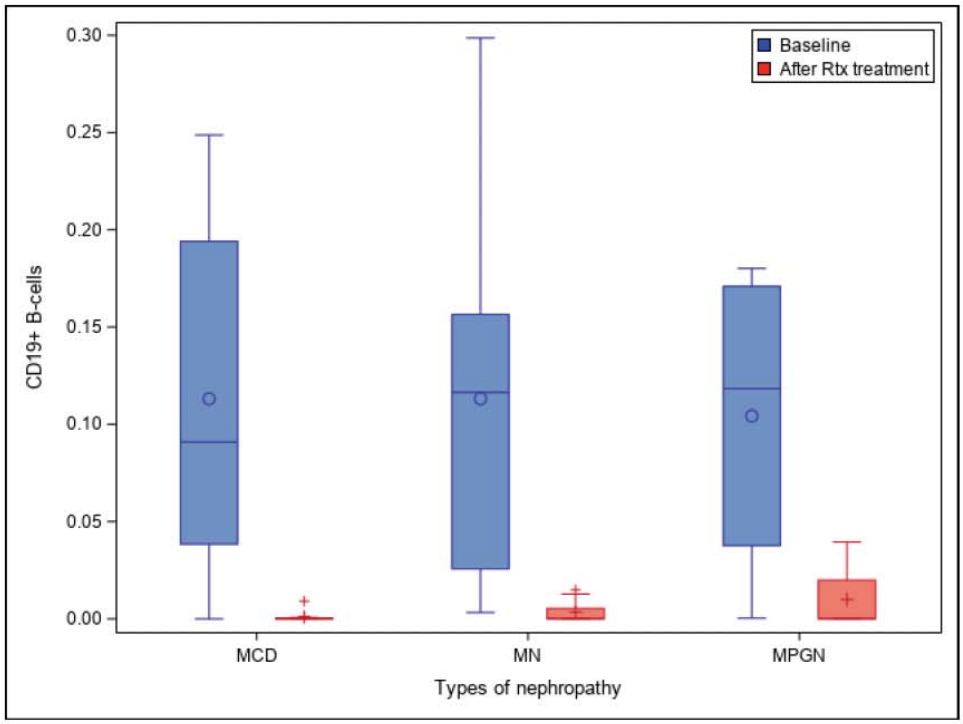


Figure 1. CD19+ B cell values before and after rituximab (RTX) for each of the three main types of nephropathy (MN, MCD, and MPGN). MN: membranous nephropathy. MPGN: membranoproliferative glomerulonephritis. MCD: minimal change disease. Rtx: rituximab.

3.7. Adverse Events

Twenty-eight patients (45.9%) presented adverse events during the study period (Table 5). Eleven patients (18.0%) presented infusion-related adverse reactions, such as skin rash, uvular edema, rhinorrhea, sneezing, and dysphonia during the infusion. One of these patients presented a similar reaction after the first administration of ofatumumab. One patient had a serum sickness-like reaction after the rituximab administration. Other adverse events included a non-ST elevation myocardial infarction during the infusion that required coronary catheterization and stent implantation. Seventeen patients (27.9%) presented one or more infectious complications during the study period. Five patients (8.2%) did not receive any further rituximab cycles due to adverse events (three infusion reactions, one serum sickness-like, and one myocardial infarction).

Table 5. Summary of adverse events.

Adverse Event	*n* (%)
Any adverse event	28 (45.9)
Adverse events [a]:	
Infections	24 (39.3)
Sepsis without septic shock	5 (8.2)
Urinary tract infection	4 (6.6)
Sepsis with septic shock	3 (4.9)
Lower respiratory infection	3 (4.9)
Bacterial cellulitis	2 (3.3)
Cytomegaloviral disease	2 (3.3)
Dental abscess	1 (1.6)
Postoperative wound infection	1 (1.6)
Pyothorax	1 (1.6)
Gastroenteritis due to *Campylobacter*	1 (1.6)
Intestinal infections due to *Clostridioides difficile*	1 (1.6)
Infusion-related reaction	11 (18.0)
Serum sickness-like reaction	1 (1.6)
ST-elevation myocardial infarction	1 (1.6)

[a] 28 patients presented 37 adverse events during the study period.

4. Discussion

The results of this study show that the off-label use of rituximab among our patient cohort was mainly for the treatment of idiopathic membranous nephropathy (MN), minimal change disease (MCD), and membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN). Some complete and partial responses after rituximab treatment were achieved in patients with MN and MCD; however, treatment response in patients with MPGN or focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) was scarce. Most patients had received immunosuppressive treatments before the first rituximab request.

Available evidence for using rituximab to treat these diseases is variable and still scarce, mainly based on observational studies and case-series. In patients with MN, some observational studies have described the safety and effectiveness profile of rituximab [8–10,27]. A randomized non-inferiority clinical trial (MENTOR) published in 2018, which included 130 patients with membranous nephropathy and compared rituximab and cyclosporine for the treatment of these patients, concluded that rituximab was non-inferior to cyclosporine in inducing complete or partial remission of proteinuria at 12 months and was superior in maintaining proteinuria remission up to 24 months [18]. Sixty percent of patients of the rituximab group had a complete or partial remission at 24 months, after two cycles of rituximab administered at the beginning of the study and after 6 months in the case of partial response. Patients included in our study had a greater previous exposure to other immunosuppressants before rituximab use than those included in the MENTOR study, suggesting that could probably have a more severe or prolonged disease. Another randomized open-label controlled clinical trial (STARMEN) concluded that treatment with a traditional Ponticelli regimen induced remission in a significantly greater number of patients than a sequential treatment of tacrolimus and rituximab [16]. It is worth noting that patients who had received previous treatment with corticosteroids, other immunosuppressive agents, or any other biologic agent some time before screening, and those who were nonresponsive to previous immunosuppressants, were excluded from this trial. This is far from the reality of patients with MN treated with rituximab in clinical practice. Thus, once again, patients included in our study had a greater previous exposure to other immunosuppressants before rituximab use. This suggests that the results from currently available clinical trials may not be applicable in patients with a more severe disease. Additionally, while it is true that a cyclophosphamide-based regime mostly results in rapid control of the disease, it is worth noting that they are sometimes avoided or discontinued in clinical practice due to its long-term toxicity. It is speculated by some authors that this toxicity could be

decreased by reducing glucocorticoid administration or by using less cyclophosphamide but in combination with rituximab [28].

Despite this, our results show that most of the patients with MN had either a complete or a partial response after rituximab treatment, and in half of them, some response was always maintained during follow-up. Among those patients who relapsed after a response, the median time from treatment to relapse was 24 months. There were significant differences in before and after proteinuria levels and a decrease in anti-PLA2R antibody levels. In the STARMEN trial, anti-PLA2R levels showed a significant decrease in both groups, and early immunologic response was followed by clinical remission in most patients, which confirms the usefulness of anti-PLA2R monitoring in this disease [16]. Another trial shows that anti-PLA2R levels are early markers of rituximab efficacy, whereas the effect on proteinuria remission appears after 6 months, suggesting that they should be included in criteria for remission [15]. There are currently other ongoing clinical trials evaluating the use of rituximab in MN (clinicaltrials.gov, NCT04154787, NCT03949855, NCT04743739, NCT03018535, NCT03880643, NCT03804359, and NCT00977977).

Some studies showed partial and complete responses in idiopathic MPGN, but rituximab was not effective in patients with complement-mediated C3 glomerulonephritis and dense deposit disease [11]. The results of these studies have been variable, and it is still difficult to draw any conclusions. There are no results from randomized clinical trials evaluating rituximab in MPGN. Our results show that half of the patients with MPGN never responded to rituximab, and there were no differences between the before and after proteinuria levels. However, more than half of patients with some response after rituximab treatment did not relapse during the follow-up period. Most of these patients had MPGN related to HCV infection and received specific antiviral treatment after rituximab, which could have contributed to the maintenance of the therapeutic response during the follow-up period. Due to the limited number of patients in our study, these results should be confirmed with larger studies.

As for MCD and FSGS, Hansrivijit et al. conducted a systematic review and meta-analysis that included a total of 221 adult patients with MCD or FSGS, and the results indicated that rituximab may be considered as an additional treatment to the standard therapy for these patients [29]. In this study, 53.6% of patients with FSGS and 80.3% with MCD achieved remission, with disease recurring in 47.3% and 35.9%, respectively. These results must be interpreted taking into account a possible publication bias. Recently, a retrospective study assessing the use of rituximab for refractory or relapsed FSGS or MCD in 25 patients has been completed, but no results have been published yet (clinicaltrials.gov, NCT04369183), and there is currently an ongoing phase 3 clinical trial that aims to enroll 40 patients (clinicaltrials.gov, NCT03298698). In our study, most patients with MCD always had a complete or partial response after rituximab treatment, and most patients achieved a complete or partial response after rituximab cycles. More than half of them maintained the good response during study follow-up period. The fact that the number of immunosuppressive agents seemed to decrease after having received treatment with rituximab suggests a better outcome in these patients during the study period. In a similar way to MN, MCD patients had a significant decrease in proteinuria levels after treatment compared with baseline. The limited available evidence in patients with FSGS suggests that rituximab does not achieve great results, and similarly, the results in our patients with FSGS were not good. However, a recently published retrospective study that included 21 patients with FSGS suggests that rituximab significantly reduces the number of relapses [30]. The small number of patients treated in our center does not allow us to draw any conclusions.

The interpretation of these results should be carried out bearing in mind that the patients were refractory to or dependent on other treatments. Additionally, the fact that some patients were receiving concomitant immunosuppressant treatments and that the majority needed further treatment after rituximab treatment to maintain disease remission or to treat new flares, including plasmapheresis and hemodialysis, needs to be considered.

Our CD19+ B cell count analysis showed that there were statistically significant differences between the values before and after rituximab treatment and that most of the patients included in this analysis had a decrease in CD19 levels and a decreased proteinuria. However, we do not have enough evidence to conclude that those patients with no changes in CD19 levels did not respond to treatment with rituximab. Some of our patients with no CD19+ B cells at baseline responded to rituximab. Similar cases of treatment success despite the absence of circulating B cells have been described, and some authors suggest a possible role of CD20+ T cells in the pathogenesis of MCD [29]. The study by Fervenza et al. shows that, after rituximab, the CD19+ counts remained low at 12 months. Thus, a residual therapeutic effect of rituximab beyond this time period cannot be ruled out [18]. Nonetheless, in three previous studies, CD19+ counts at 12 months showed no relation to proteinuria response [15,31,32], and there is a lack of information on CD19 counts from other clinical trials [16,18].

The existence of anti-rituximab antibodies that could neutralize rituximab B cell cytotoxicity and consequently impact the clinical outcome of patients has been suggested as a possible explanation for the course of those patients that respond to the first cycles of rituximab but stop achieving responses for subsequent cycles. Some authors suggest that fully human anti-CD20, such as ofatumumab, could be a therapeutic alternative for these patients [33].

Adverse events identified in our study were similar to previously published observational case series [8,10–12,34]. Infections were the most frequently described adverse events in our study, with a higher rate than in clinical trials and meta-analysis [18,31,33–35]. However, it is worth noting that most of our patients received other immunosuppressant drugs concomitantly or after treatment with rituximab, which can have an impact on the incidence of infections. A total of 71% of patients in the rituximab group included in the MENTOR trial presented an adverse event during the trial study period, and 25% presented an infusion-related reaction (18% in our study) [18].

This study has some limitations. Firstly, it is an observational study with a retrospective design and without a control group; thus, results might be subject to bias. For the same reason, some results were missing in clinical records, and missing values had to be handled in some analyses. In addition, the group of diseases included, although they are all nephropathies, had different pathogenetic mechanisms involved, and the characteristics of the patients were also different. Consequently, this implies a smaller number of patients in each group. In addition, only one center was included in our study; therefore, our results can be affected by a selection bias and cannot be extrapolated to other hospitals in other geographical areas. Treatment strategies may have changed during the study period, and rituximab is probably used more frequently in some patients with MN in the later years. The main strengths of our study are, on the one hand, that the participating center is a third-level hospital with all medical and surgical specialties and a high level of complexity; and, on the other hand, all patients were followed by the same two nephrologists, both of whom are experts in glomerular disease and assessed patients following the same criteria. Additionally, each patient was normally assessed by the same nephrology specialist in each visit. This reduces the variability in the assessment of the treatment response. Furthermore, all rituximab requests were assessed and approved by the drug and therapeutics committee, which guarantees an additional thorough evaluation of each case.

5. Conclusions

Among our patients, membranous nephropathy, minimal change disease, and membranoproliferative glomerulonephritis were the main indications for off-label use of rituximab in nephropathies. Some short-term partial and complete response was achieved for patients with membranous nephropathy and minimal change disease, but neither membranoproliferative glomerulonephritis nor focal segmental glomerulosclerosis had encouraging results in our study. Data from future prospective studies and clinical trials

may provide useful information on the results of rituximab treatment in patients with these diseases to further improve clinical practice and off-label prescribing decisions.

Supplementary Materials: The following are available online at https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm10214941/s1, Table S1: Observed patient outcomes for each type of nephropathy, Figure S1: Proteinuria levels before and after rituximab (RTX) treatment for each type of nephropathy.

Author Contributions: Conceptualization, I.D., A.A., J.À.B., I.A., and C.A.; methodology, C.S.-P., I.D., and A.A.; software (statistics), C.S.-P.; validation, I.D., A.A., J.À.B., and I.A.; formal analysis, C.S.-P.; investigation, C.S.-P., I.D., A.A., and J.À.B.; data curation, C.S.-P.; writing—original draft preparation, C.S.-P.; writing—review and editing, I.D., A.A., J.À.B., and I.A.; visualization, C.S.-P.; supervision, I.D., A.A., and J.À.B.; project administration, I.D. and A.A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and the study was approved by the Ethics Committee of Vall d'Hebron Hospital Universitari (protocol code FIC-RITUX-2018-01 and date of approval 10 July 2018).

Informed Consent Statement: Patient consent was waived because the study was retrospective, containing deidentified data.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Acknowledgments: We thank Xavier Barroso (Catalan Institute of Pharmacology Foundation) for his technical support with the database and Xavier Vidal (Department of Clinical Pharmacology, Vall d'Hebron Hospital Universitari) for his support with statistics and data analysis.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. European Medicines Agency. MabThera: Summary of Product Characteristics. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_en.pdf (accessed on 15 September 2020).
2. Day, R. Off-label prescribing. *Aust. Prescr.* **2013**, *36*, 182–183. [CrossRef]
3. Official State Bulletin. Royal Decree 1015/2009 of 19 June, on the Availability of Drugs in Special Situations Is Regulated. No. 174 Monday, 20 July 2009. Sec.I. Page 60904. Available online: http://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf (accessed on 22 August 2021).
4. CatSalut Instruction 05/2010. Use of Drugs Approved under Conditions Other Than Those Laid Down in the Technical Details. Available online: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1344/catsalut_instruccio_05_2010.pdf?sequence=1&isAllowed=y (accessed on 22 August 2021).
5. Danés, I.; Agustí, A.; Vallano, A.; Martínez, J.; Alerany, C.; Ferrer, A.; López, A.; Cortés-Hernández, J.; Bosch, J.A. Available evidence and outcome of off-label use of rituximab in clinical practice. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2013**, *69*, 1689–1699. [CrossRef]
6. Danés, I.; Agusti, A.; Vallano, A.; Alerany, C.; Martinez, J.; Bosch, J.A.; Ferrer, A.; Gratacos, L.; Perez, A.; Olmo, M.; et al. Outcomes of off-label drug uses in hospitals: A multicentric prospective study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2014**, *70*, 1385–1393. [CrossRef] [PubMed]
7. Zachwieja, J.; Silska, M.; Ostalska-Nowicka, D.; Soltysiak, J.; Lipkowska, K.; Blumczynski, A.; Musielak, A. Efficacy and safety of rituximab treatment in children with primary glomerulonephritis. *J. Nephrol.* **2012**, *25*, 1060–1066. [CrossRef] [PubMed]
8. Cravedi, P.; Remuzzi, G.; Ruggenenti, P. Rituximab in Primary Membranous Nephropathy: First-Line Therapy, Why Not? *Nephron* **2014**, *128*, 261–269. [CrossRef] [PubMed]
9. Dahan, K. Traitement de la glomérulonéphrite extramembraneuse. *Nephrol. Ther.* **2017**, *13*, S83–S87. [CrossRef] [PubMed]
10. Angioi, A.; Lepori, N.; López, A.C.; Sethi, S.; Fervenza, F.C.; Pani, A. Treatment of primary membranous nephropathy: Where are we now? *J. Nephrol.* **2017**, *31*, 489–502. [CrossRef] [PubMed]
11. Rudnicki, M. Rituximab for Treatment of Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathies. *BioMed Res. Int.* **2017**, *2017*, 1–7. [CrossRef]
12. Souqiyyeh, M.Z.; Shaheen, F.A.M.; Alsuwaida, A.; Alghonaim, M.; Alwakeel, J.; Mosa, D.; Akhtar, F.; Rahman, E.; Hussein, M.; Roujouleh, H.; et al. Rituximab as a rescue therapy in patients with glomerulonephritis. *Saudi J. Kidney Dis. Transplant.* **2015**, *26*, 47–55. [CrossRef] [PubMed]
13. Keri, K.C.; Blumenthal, S.; Kulkarni, V.; Beck, L.; Chongkrairatanakul, T. Primary membranous nephropathy: Comprehensive review and historical perspective. *Postgrad. Med. J.* **2019**, *95*, 23–31. [CrossRef]

14. Beck, L.; Bonegio, R.; Lambeau, G.; Beck, D.M.; Powell, D.W.; Cummins, T.D.; Klein, J.B.; Salant, D.J. M-Type Phospholipase A2Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. *N. Engl. J. Med.* **2009**, *361*, 11–21. [CrossRef] [PubMed]
15. Dahan, K.; Debiec, H.; Plaisier, E.; Cachanado, M.; Rousseau, A.; Wakselman, L.; Michel, P.-A.; Mihout, F.; Dussol, B.; Matignon, M.; et al. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2016**, *28*, 348–358. [CrossRef] [PubMed]
16. Fernández-Juárez, G.; Rojas-Rivera, J.; van de Logt, A.-E.; Justino, J.; Sevillano, A.; Caravaca-Fontán, F.; Ávila, A.; Rabasco, C.; Cabello, V.; Varela, A.; et al. The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy. *Kidney Int.* **2020**, *99*, 986–998. [CrossRef]
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int. Suppl.* **2012**, *2*, 140.
18. Fervenza, F.C.; Appel, G.B.; Barbour, S.J.; Rovin, B.H.; Lafayette, R.A.; Aslam, N.; Jefferson, J.A.; Gipson, P.E.; Rizk, D.V.; Sedor, J.R.; et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *381*, 36–46. [CrossRef] [PubMed]
19. Nachman, P.H.; Jennette, J.C.; Falk, R.J. Primary glomerular disease. In *The Kidney*, 8th ed.; Brenner, B.M., Ed.; Saunders Elsevier: Philadelphia, PA, USA, 2008; pp. 987–1066.
20. Madanchi, N.; Bitzan, M.; Takano, T. Rituximab in Minimal Change Disease. *Can. J. Kidney Health Dis.* **2017**, *4*. [CrossRef]
21. Gauckler, P.; Shin, J.I.; Alberici, F.; Audard, V.; Bruchfeld, A.; Busch, M.; Cheung, C.K.; Crnogorac, M.; Delbarba, E.; Eller, K.; et al. Rituximab in adult minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis—What is known and what is still unknown? *Autoimmun. Rev.* **2020**, *19*, 102671. [CrossRef] [PubMed]
22. Webendörfer, M.; Reinhard, L.; Stahl, R.A.K.; Wiech, T.; Mittrücker, H.-W.; Harendza, S.; Hoxha, E. Rituximab Induces Complete Remission of Proteinuria in a Patient With Minimal Change Disease and No Detectable B Cells. *Front. Immunol.* **2021**, *11*. [CrossRef] [PubMed]
23. MedDRA®. Medical Dictionary for Regulatory Activities. MedDRA® trademark is registered by ICH. Available online: https://www.meddra.org/ (accessed on 15 May 2021).
24. Real Decreto 577/2013, de 26 de Julio, Por el Que se Regula la Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Available online: https://www.boe.es/buscar/pdf/2013/BOE-A-2013-8191-consolidado.pdf (accessed on 20 August 2021).
25. Aguirre, C.; García, M. Evaluación de la causalidad en las comunicaciones de reacciones adversas a medicamentos. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia. *Med. Clin.* **2016**, *147*, 461–464. [CrossRef] [PubMed]
26. World Health Organization. International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics (11th Revision). 2018. Available online: https://icd.who.int/browse11/l-m/en (accessed on 15 May 2021).
27. Gauckler, P.; Shin, J.I.; Alberici, F.; Audard, V.; Bruchfeld, A.; Busch, M.; Cheung, C.K.; Crnogorac, M.; Delbarba, E.; Eller, K.; et al. Rituximab in Membranous Nephropathy. *Kidney Int. Rep.* **2021**, *6*, 881–893. [CrossRef]
28. Floege, J.; Rovin, B.H. The STARMEN trial: Rethinking calcineurin inhibitor therapy in membranous nephropathy. *Kidney Int.* **2021**, *99*, 811–813. [CrossRef] [PubMed]
29. Hansrivijit, P.; Cheungpasitporn, W.; Thongprayoon, C.; Ghahramani, N. Rituximab therapy for focal segmental glomerulosclerosis and minimal change disease in adults: A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* **2020**, *21*, 1–11. [CrossRef] [PubMed]
30. Lin, L.; Wang, W.; Wu, Y.; Xie, J.; Li, X.; Pan, X.; Zhang, W.; Xu, J.; Cai, Y.; Ren, H.; et al. Consolidation Treatment and Long-Term Prognosis of Rituximab in Minimal Change Disease and Focal Segmental Glomerular Sclerosis. *Drug Des. Dev. Ther.* **2021**, *15*, 1945–1953. [CrossRef]
31. Fervenza, F.; Cosio, F.; Erickson, S.; Specks, U.; Herzenberg, A.; Dillon, J.; Leung, N.; Cohen, I.; Wochos, D.; Bergstralh, E.; et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* **2008**, *73*, 117–125. [CrossRef]
32. Fervenza, F.C.; Abraham, R.S.; Erickson, S.B.; Irazabal, M.V.; Eirin, A.; Specks, U.; Nachman, P.H.; Bergstralh, E.J.; Leung, N.; Cosio, F.G.; et al. Rituximab Therapy in Idiopathic Membranous Nephropathy: A 2-Year Study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2010**, *5*, 2188–2198. [CrossRef] [PubMed]
33. Boyer-Suavet, S.; Andreani, M.; Lateb, M.; Savenkoff, B.; Brglez, V.; Benzaken, S.; Bernard, G.; Nachman, P.H.; Esnault, V.; Seitz-Polski, B. Neutralizing Anti-Rituximab Antibodies and Relapse in Membranous Nephropathy Treated With Rituximab. *Front. Immunol.* **2020**, *10*, 3069. [CrossRef] [PubMed]
34. Brand, J.A.V.D.; Ruggenenti, P.; Chianca, A.; Hofstra, J.M.; Perna, A.; Ruggiero, B.; Wetzels, J.F.; Remuzzi, G. Safety of Rituximab Compared with Steroids and Cyclophosphamide for Idiopathic Membranous Nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2017**, *28*, 2729–2737. [CrossRef] [PubMed]
35. Huang, L.; Dong, Q.-R.; Zhao, Y.-J.; Hu, G.-C. Rituximab for the management of idiopathic membranous nephropathy: A meta-analysis. *Int. Urol. Nephrol.* **2020**, *53*, 111–119. [CrossRef]

ESTUDI 2

Utilització de rituximab per al tractament de les manifestacions no nefrològiques del lupus eritematós sistèmic en un hospital terciari (2013 – 2020).

Estudi RITUX-LES.

Sans-Pola C, Danés I, Bosch JÀ, Marrero-Álvarez P, Cortés J, Agustí A. Off-label use of rituximab in patients with systemic lupus erythematosus with extrarenal disease activity: a retrospective study and literature review. *Front Med (Lausanne*). 2023 May 25;10:1159794. Doi: 10.3389/fmed.2023.1159794.

frontiers | Frontiers in Medicine

TYPE Original Research
PUBLISHED 25 May 2023
DOI 10.3389/fmed.2023.1159794

Check for updates

OPEN ACCESS

EDITED BY
Anastasios E. Germenis,
University of Thessaly,
Greece

REVIEWED BY
Mauro Waldemar Keiserman,
Hospital São Lucas da PUCRS, Brazil
Shuang Ye,
School of Medicine,
Shanghai Jiao Tong University,
China

*CORRESPONDENCE
Immaculada Danés
immaculada.danes@vallhebron.cat

RECEIVED 15 February 2023
ACCEPTED 21 April 2023
PUBLISHED 25 May 2023

CITATION
Sans-Pola C, Danés I, Bosch J&, Marrero-Álvarez P, Cortés J and Agustí A (2023) Off-label use of rituximab in patients with systemic lupus erythematosus with extrarenal disease activity: a retrospective study and literature review.
Front. Med. 10:1159794.
doi: 10.3389/fmed.2023.1159794

COPYRIGHT
© 2023 Sans-Pola, Danés, Bosch, Marrero-Álvarez, Cortés and Agustí. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Off-label use of rituximab in patients with systemic lupus erythematosus with extrarenal disease activity: a retrospective study and literature review

Carla Sans-Pola[1,2,3], Immaculada Danés[1,2,3]*, Josep Àngel Bosch[4], Patricia Marrero-Álvarez[5], Josefina Cortés[6] and Antònia Agustí[1,2,3]

[1]Department of Clinical Pharmacology, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain, [2]Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain, [3]Clinical Pharmacology Research Group, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Hospital Universitari, Barcelona, Spain, [4]Department of Internal Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain, [5]Pharmacy Department, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain, [6]Department of Internal Medicine, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain

Introduction: Off-label rituximab is commonly used for patients with systemic lupus erythematosus (SLE) with extrarenal disease activity.

Methods: The outcomes and tolerability of rituximab in adult patients with non-renal SLE treated at our hospital from 2013 to 2020 were described. Patients were followed-up until December 2021. Data were retrieved from electronic medical records. Response was classified into complete, partial or no response according to the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI 2K)-based definitions.

Results: A total of 44 cycles were administered to 33 patients. Median age was 45 years and 97% were female. Median follow-up was 5.9 years (IQR 3.7–7.2). The most frequent symptoms that motivated rituximab use were thrombocytopenia (30.3%), arthritis (30.3%), neurological manifestations (24.2%) and cutaneous lupus (15.2%). After most treatment cycles a partial remission was achieved. The median SLEDAI-2K score declined from 9 (IQR 5–13) to 1.5 (IQR 0–4) ($p<0.00001$). The median number of flares significantly declined after receiving rituximab. Platelet counts significantly improved in patients with thrombocytopenia and patients with skin disorders or neurological manifestations also had a partial or complete response. Only 50% of patients with a predominant joint involvement had either a complete or a partial response. The median time to relapse after the first cycle was 1.6 years (95% CI, 0.6–3.1). Anti-dsDNA levels decreased significantly after rituximab from a median of 64.3 (IQR 12–373.9) to 32.7 (IQR 10–173), $p=0.00338$. The most frequent adverse events were infusion-related reactions (18.2%) and infections (57.6%). All patients needed further treatment to maintain remission or to treat new flares.

Conclusion: A partial or complete response was documented after most rituximab cycles in patients with non-renal SLE. Patients with thrombocytopenia, neurolupus, and cutaneous lupus had better response than those with a predominant joint involvement.

KEYWORDS
rituximab, off-label, systemic erythematosus lupus, CD20, effectiveness

1. Introduction

Rituximab is a chimeric mouse/human monoclonal antibody that binds specifically to the transmembrane antigen CD20 located on B lymphocytes. It was initially approved by the European Medicines Agency (EMA) in 1998 for the treatment of patients with chemoresistant stage III-IV lymphoma. Since then, its indications have broadened and it is currently licensed for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma, chronic lymphocytic leukemia, rheumatoid arthritis, granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis and pemphigus vulgaris (1). However, it is also often prescribed off-label for the treatment of other indications, such as patients with resistant systemic lupus erythematosus (SLE).

In 2009, the Spanish legislation regulated and classified drug use in special situations, including the use of medicines in unapproved conditions, the use of unmarketed drugs and compassionate use (2). Taking into account that off-label use may increase the hospital spending on drugs and overall risks, the Catalan Health Service released an Instruction in 2010 to regulate its use in Catalonia (3). According to this regulation, drug and therapeutics committees of each hospital are in charge of the evaluation of cases of drug use in special situations and need to be individually authorized by the medical director of each center.

A retrospective study published in 2013 described all the off-label rituximab requests received in the Vall d'Hebron University Hospital and observed a high number of requests for systemic connective tissue disorders (4). A subsequent prospective study of patients treated with off-label drugs in five public hospitals in Catalonia showed that the most frequently requested drug was rituximab, which was used in 22 different indications, including SLE (5).

SLE is an autoimmune disease that can cause a heterogeneous pattern of organ damage with different clinical characteristics, variable course, and prognosis. The optimal treatment for SLE remains uncertain (6). Current therapies include the use of antimalarial agents, glucocorticoids, and other immunosuppressive therapies, including some biologics. Hydroxychloroquine is recommended for all patients, unless contraindicated, and glucocorticoids can be used at doses and route of administration that depend on the type and severity of the organ involvement. In patients not responding to hydroxychloroquine, alone or in combination with glucocorticoids, or in patients unable to reduce glucocorticoid use at doses acceptable for chronic use, the addition of immunomodulatory or immunosuppressive agents such as methotrexate, azathioprine or mycophenolate should be considered. Also, in practice, immunosuppressive drugs are often used to avoid use of glucocorticoids and to achieve a better control of the disease. Cyclophosphamide is usually reserved for those patients with organ or life-threatening disease or as a rescue therapy in patients not responding to other immunosuppressive agents.

Some patients, however, have inadequate responses to standard-of-care and can be defined as patients with residual disease activity, glucocorticoid resistance and/or frequent relapses. The treatment options for these patients include the use of biologics. It is known that B-cells have a critical role in the pathogenesis of SLE and there is evidence to support beneficial effects of B-cell targeting agents (7–11). Belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B-cell activating factor (BAFF), has shown positive results in randomized clinical trials (11, 12) and in real life setting studies (13). It is currently recommended for extrarenal disease with inadequate control to first-line treatments and has recently been approved for patients with lupus nephritis (6).

The results of the EXPLORER randomized controlled trial failed to show superiority of rituximab compared with placebo in patients with non-renal SLE (8). Some studies have shown efficacy in patients with severe autoimmune thrombocytopenia and haemolytic anemia (14–16). Also, some smaller open-labeled studies have reported a good response after rituximab (17–23). However, rituximab is currently only used off-label in patients with severe SLE refractory to other immunosuppressive agents, or in patients with contraindications to these agents.

The aim of this study is to assess the rate of response and tolerability of off-label use of rituximab in patients with resistant extrarenal SLE, as well as the clinical evolution of treated patients. Additionally, a thorough literature review of previously published observational studies regarding patients with SLE treated with rituximab was performed.

2. Materials and methods

A retrospective observational study of adult patients with extrarenal SLE treated with off-label rituximab at the Vall d'Hebron University Hospital from January 2013 to December 2020 was performed. The patients who received rituximab for the treatment of acute lupus nephritis were excluded from this study. Patients were identified from a register of the off-label drug requests received at the Pharmacy department. Patients were followed-up until December 2021. The study was conducted at the Clinical Pharmacology department, in collaboration with the Internal Medicine department.

A review of electronic medical records was carried out to obtain demographic data, clinical data, information on the clinical manifestation that motivated for rituximab use (clinical, biological, pathological and image data), dosage and treatment regimen of rituximab, previous and concomitant treatments, short-term and long-term rituximab treatment outcomes, and adverse events. This information was verified by consulting the clinicians responsible for the patient's care. Study data were collected and managed using REDCap electronic data capture tools hosted at Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR) (24, 25).

Treatment response was classified as complete remission, partial remission, or no response according to the current guidelines and Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)-based definitions (26). The Definitions Of Remission In SLE (DORIS) Task Force recommends a single definition of remission in SLE based on SLEDAI (26). Complete remission was defined according to the 2021 DORIS definition (26). Partial remission was defined as a 50% improvement in Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2 K) compared to baseline. When none of these criteria were met, the outcome was classified as no response.

Additionally, among patients with autoimmune thrombocytopenic purpura, a complete response was defined as a platelet count of ≥100,000 platelets/mm^3 and a partial response as 20,000 - < 100,000 platelets/mm^3. No change in the platelet count or a platelet count of <20,000 platelets/mm^3 was considered as no response. An improvement of the hemoglobin and/or white cell counts compared to baseline was defined as a partial response and a normalization was defined as a complete response. No change in hemoglobin and/or white cell counts was considered as no response. Responses in other clinical manifestations, such as cutaneous, articular, and neurological manifestations, were defined as an improvement (partial response) or disappearance (complete response) compared to baseline as reported in the electronic medical records. No clinical change was considered as no response.

Treatment outcomes were assessed 2 to 6 months after each rituximab treatment cycle. Serological markers were assessed at baseline and after rituximab treatment including complement (C3 and C4; normal values 85–180 and 10–40 mg/dl, respectively), erythrocyte sedimentation rate (ESR; normal <20 mm/h), double-stranded DNA antibodies (Anti-dsDNA; negative <27 UI/mL, indeterminate 27–35 UI/mL, positive >35 UI/mL), and immunoglobulin G (IgG; normal 700–1,600 mg/dl). Circulating CD19+ B-cell levels were also obtained when available.

Disease flares were defined according to the Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment (SELENA)-SLEDAI flare index considering changes in SLEDAI score and/or individual manifestations, changes in treatment, need for hospitalization and/or changes in PhGA (27).

All patients treated with rituximab in the Vall d'Hebron University Hospital receive premedication before rituximab infusions, which consists of paracetamol, methylprednisolone, and antihistaminic drugs, and after, they all receive prophylactic treatment with trimethoprim/sulfamethoxazole to prevent *Pneumocystis jirovecii* infection.

Adverse events were classified according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities MedDRA (28) and were assessed according to the algorithm of the Spanish Pharmacovigilance System (29, 30). The International Classification of Diseases 11th revision (ICD-11) was used to classify medical indications for rituximab use (31).

This study was conducted according to international ethical recommendations and was approved by the local Research Ethics Committee following the national directives related to observational studies. Patient consent was waived because the study was retrospective, containing deidentified data.

Statistical analysis of categorical and continuous variables was performed by proportions, median and interquartile range (IQR), respectively. Statistical differences were assessed using the Wilcoxon signed-rank test. Significance was set at a level of 0.05 and was two-tailed. Kaplan–Meier curves were used to estimate the time to flare. The analysis was performed using R software 4.1.3 (32).

A search in PubMed was performed using the MeSH terms "Rituximab" and "Lupus Erythematosus, Systemic" together with free text "rituximab" and "Systemic Lupus Erythematosus," up to December 2022. Previously published observational studies in English and Spanish were included. Clinical trials, case series, case reports and book chapters were excluded.

3. Results

During the study period, 44 requests for off-label use of rituximab were received for 33 patients presenting non-renal manifestations of SLE. All requests were approved and administered.

The median age of patients was 45 years (IQR 36–55) and 32 (97%) were female. Their baseline characteristics can be seen in Table 1.

When rituximab was requested, patients could have more than one clinical manifestation. The most frequent symptoms and/or signs that motivated rituximab use were thrombocytopenia ($n = 10$; 30.3%. Six patients had symptomatic thrombocytopenia. The most common symptoms were petechiae and hematomas), arthritis ($n = 10$; 30.3%) and neurological manifestations ($n = 8$; 24.2%). Other indications were cutaneous lupus ($n = 5$; 15.2%), neutropenia ($n = 1$; 3%), hemolytic anemia ($n = 1$; 3%) and optic neuritis ($n = 1$; 3%). There were 5 patients (15.2%) with concomitant antiphospholipid syndrome, and 2 (6.1%) with autoimmune hepatitis. Five patients (15.2%) also had renal involvement at some point, but they did not have renal activity when rituximab was requested and administered. The most frequent comorbidity was hypertension. Median follow-up was 5.9 years (IQR 3.7–7.2).

Most patients had received previous immunosuppressive therapies with a median of 5 (IQR 3–6) different agents and had refractory or relapsing disease. The median time from diagnosis to the first rituximab cycle was 7.1 years (IQR 2.6–11.8). The median number of rituximab cycles for each patient was 1 (IQR 1–2). Twenty-one patients (63.6%) had only one cycle of rituximab, and 12 (36.4%) received more than one cycle. The median number of years between the first course and the second course was of 2.5 years (IQR 1.6–3.6). The main organic manifestations of the patients that received more than one course of rituximab (n = 12) were neurologic manifestations (5; 41.7%), joint involvement (4; 33.3%), and thrombocytopenia (3; 25.0%).

Thirty-five cycles (79.5%) consisted of the administration of two doses of 1,000 mg given intravenously with a 2-week interval, seven (15.9%) were low-dose rituximab regimens consisting of four weekly doses of 100 mg given intravenously (total dose 400 mg), and two (4.5%) cycles were adjusted to body surface (375 mg/m^2 for 4 weeks). All patients who received low-dose rituximab cycles had thrombocytopenia as their main disease manifestation.

10.3389/fmed.2023.1159794

TABLE 1 Baseline characteristics.

Baseline characteristics	Patients with extrarenal SLE disease activity (*n*=33)
Age (years), *median (IQR)*	45 (36–55)
Sex	
Women, *n (%)*	32 (97.0%)
Men, *n (%)*	1 (3.0%)
Tobacco smoking, *n (%)*	5 (15.2%)
Alcohol consumption, *n (%)*	1 (3.0%)
Comorbidities	
Hypertension, *n (%)*	6 (18.2%)
Antiphospholipid syndrome, *n (%)*	5 (15.2%)
Dyslipidemia, *n (%)*	2 (6.1%)
Type 2 diabetes, *n (%)*	1 (3.0%)
Main clinical manifestations*	
Thrombocytopenia, *n (%)*	10 (30.3%)
Joint involvement, *n (%)*	10 (30.3%)
Neurological manifestations, *n (%)*	8 (24.2%)
Skin manifestations, *n (%)*	5 (15.2%)
Neutropenia, *n (%)*	1 (3.0%)
Hemolytic anemia, *n (%)*	1 (3.0%)
Optic neuritis, *n (%)*	1 (3.0%)
Number of organs involved, *median (IQR)*	2 (1–2)
1 organ involved, *n (%)*	10 (30.3%)
2 organs involved, *n (%)*	15 (45.5%)
>2 organs involved, *n (%)*	8 (24.2%)
Serological markers	
C3 (mg/dL), *median (IQR)*	84.5 (65.7–109)
C4 (mg/dL), *median (IQR)*	12.8 (7–20)
ESR (mm/h), *median (IQR)*	28 (18–39)
Anti-dsDNA (IU/mL), *median (IQR)*	54.8 (12–323)
IgG (g/L), *median (IQR)*	1,255 (1,020 -1,661)
SLEDAI-2 K score, *median (IQR)*	9 (5–13)
SLE flares before RTX, *median (IQR)*	4 (3–5)
Disease duration (years), *median (IQR)*	7.1 (2.6–11.8)
Previous treatment with antimalarial agents, *n (%)*	18 (54.5%)
N° of previous immunosuppressive agents, *median (IQR)*	5 (3–6)
Previous immunosuppressive agents	
Oral corticosteroids, *n (%)*	30 (90.9%)
IV corticosteroids, *n (%)*	10 (30.0%)
Mycophenolate mofetil, *n (%)*	26 (78.8%)
Tacrolimus, *n (%)*	18 (54.5%)
Azathioprine, *n (%)*	10 (30.0%)
Ciclosporin, *n (%)*	7 (21.2%)
Etanercept, *n (%)*	6 (18.2%)
Cyclophosphamide, n (%)	5 (15.2%)
Belimumab, *n (%)*	1 (3.0%)
Dose of oral corticosteroids (mg), *median (IQR)*	5 (5–13.8)
Previous treatment with IVIG, *n (%)*	8 (24.2%)

Anti-dsDNA, anti-double stranded DNA antibodies; C3, complement component 3; C4, complement component 4; ESR, erythrocyte sedimentation rate; IgG, Immunoglobulin G; IQR, interquartile range; IV, intravenous; IVIG, intravenous immunoglobulin; RTX, rituximab; SLE, Systemic Lupus Erythematosus; SLEDAI-2 K, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. *When rituximab was requested, patients could have more than one clinical manifestation.

3.1. Disease activity

Response was assessed after a median of 3 months (IQR 2–4). After the majority of the 44 rituximab cycles a partial remission was achieved (n = 31; 70.5%); however, no response was observed in 11 (25.0%) of them. A complete remission was achieved in two (4.5%). The median SLEDAI-2 K score declined from 9 (IQR 5–13) at baseline to 1.5 (0–4) after rituximab treatment ($p < 0.00001$).

The median number of flares before (from diagnosis to the first cycle) and after receiving treatment with rituximab was 4 (IQR 3–5) and 2 (IQR 0–3), respectively ($p = 0.00008$), with a rate of 48.4 flares per 100 patient-years and 37.3 flares per 100 patient-years, respectively. Eleven patients (33.3%) had flares in the main clinical manifestation that led to the use of rituximab.

Most patients (66.7%) had a partial remission after rituximab treatment, however 7 (21.2%) never responded, Table 2. Among the 12 patients that received more than one course of rituximab, one patient responded completely after the first course, and partially after the second. Nine patients had a partial response after the first course and the majority (7/9) also responded partially after the second course (the remaining two patients had no response). Two patients had no response after the first course, but still received one more rituximab cycle to which they did equally not respond.

Among patients with thrombocytopenia, nine (90%) had a complete or partial response after rituximab. Seven patients with thrombocytopenia (70%) received low-dose rituximab (100 mg weekly for 4 weeks), from these, a complete response was observed in one and partial response in five. The median platelet count before and after receiving treatment with rituximab was 48,000 (IQR 14,000-60,000) and 188,000 (IQR 119–213), respectively ($p = 0.00148$). Four patients had baseline platelet counts lower than 20,000 platelets/mm^3. Some patients only had thrombocytopenia as a clinical manifestation; thus, the change in their SLEDAI-2 K score was minimal or even inexistent. However, among the total of patients with thrombocytopenia there was a decrease in the median SLEDAI-2 K score from 3.5 (IQR 1.5–5) to 1 (IQR 0–3) because some of them had other manifestations. Table 3 shows change in disease activity before and after treatment with rituximab.

Four in 5 patients (80%) with skin disorders and all patients (100%) with neurological manifestations had either a complete or a partial response after rituximab cycles. However, only 50% (5 in 10) of patients with a predominant joint involvement had some response to rituximab.

All patients but one received other concomitant treatments to treat SLE flares. The median number of concomitant therapies was 3 (IQR 2–3), and the most frequent were high-dose intravenous and/or oral glucocorticoids (42.4 and 72.7%, respectively).

All patients needed further immunosuppressive therapies during follow-up to maintain remission or to treat new flares. The median number of immunosuppressive agents after rituximab treatment was 3 (IQR 2–5). Nineteen patients (57.6%) started treatment with new immunosuppressive agents after rituximab. Table 4 shows concomitant therapies and treatments after rituximab.

The median time to relapse after the first cycle of rituximab was 598 days (95% CI, 221–1,130) [1.6 years (95% CI, 0.6–3.1); Figure 1].

TABLE 2 Observed treatment outcomes.

Patients, *n*	33
Always CR, *n (%)*	1 (3.0%)
Always PR, *n (%)*	22 (66.7%)
Always NR, *n (%)*	7 (21.2%)
Some response after the first cycle but NR after subsequent cycles, *n (%)*	2 (6.1%)
CR after first cycle, PR after subsequent cycles, *n (%)*	1 (3.0%)

CR, complete remission; NR, no response; PR, partial remission.

3.2. Serological markers of disease activity

3.2.1. Inflammatory markers

At baseline, 19 (57.6%) and 3 (9.1%) patients had positive and intermediate anti-dsDNA levels assessed by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), respectively. As seen in Table 5, anti-dsDNA levels decreased significantly after treatment with rituximab. Seventeen (51.5%) and 13 (39.4%) patients had decreased C3 and C4 levels at baseline, respectively. Thirteen (39.4%) patients had decreased levels of both C3 and C4. Although complement levels seem to increase after rituximab, the difference did not reach statistical significance. Before and after levels for other markers can be seen in Tables 4, 5 for all patients and according to their main SLE manifestation, respectively.

3.2.2. Circulating CD19-positive B lymphocytes

Circulating CD19-positive B cells were not routinely identified at baseline for these patients; thus, no comparison can be made after receiving treatment with rituximab. The median CD19-positive

TABLE 3 Before and after disease activity, treatment, and serological markers.

	Thrombocytopenia *n*=10		Joint involvement *n*=10		Cutaneous lupus *n*=5		Neurolupus *n*=8	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
SLEDAI-2 K score, *median (IQR)*	3.5 (1.5–5)	1 (0–3)	12 (7.3–15.8)	4 (2.5–6)	12 (12–13)	5 (2–8)	11 (8–16)	0 (0–2)
SLE flares, *median (IQR)*	4 (3.3–5)	1.5 (0.3–3.8)	5 (4–6.5)	3 (2–4.8)	5 (5–5)	2 (2–5)	3 (2–5.5)	2 (1–2.5)
Treatment with antimalarial agents, *n (%)*	6 (60%)	5 (50%)	6 (60%)	7 (70%)	2 (40%)	2 (40%)	2 (25%)	3 (37.5%)
Number of IS agents, *median (IQR)*	3.5 (3–5.8)	3 (2.3–3.8)	5 (4–6)	4 (3–5)	4 (4–5)	3 (2–3)	3 (2–5)	2 (2–3.5)
IVIG, *n (%)*	5 (50%)	2 (20%)	2 (20%)	0	0	1 (20%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)
Oral corticosteroids, *n (%)*	10 (100%)	7 (70%)	10 (100%)	8 (80%)	5 (100%)	4 (80%)	7 (87.5%)	5 (62.5%)
IV corticosteroids, *n (%)*	2 (20%)	2 (20%)	1 (10%)	5 (50%)	2 (40%)	1 (20%)	4 (50%)	1 (12.5%)
C3 (mg/dL), *median (IQR)*	108 (79.3–136)	114 (97.9–129)	69.70 (59.9–99.8)	83 (70.6–110.5)	89.9 (84–102)	103 (90.2–119)	65.7 (51–89.6)	84 (74.5–98.5)
C4 (mg/dL), *median (IQR)*	15.65 (9.9–19.6)	19.3 (16.9–23.7)	9.14 (7.31–18.5)	15.4 (12–19.7)	12.8 (10–16)	16 (15.9–23.5)	13.9 (6.5–15.8)	17.3 (12.9–21.4)
ESR (mm/h), *median (IQR)*	29 (18.3–37)	15 (14–20)	31.5 (22–57.3)	20 (17–24.5)	20 (20–42)	20 (18–24)	20 (18.5–33)	24 (19.5–34.5)
Anti-dsDNA (IU/ml), *median (IQR)*	47.53 (12.7–141.5)	12 (10–70.8)	294.28 (37.71–459.3)	125 (36.5–347.8)	358 (50.2–591.9)	125 (50.5–146.2)	99 (32.4–420.4)	28.6 (10.5–167.2)
IgG (g/L), *median (IQR)*	1,260.5 (1,128.5-1,466.5)	1,287 (1,040-1,546)	1,788.50 (1,688.5-1,951.3)	1,673 (1,344.5-2,008)	1,163 (784–1,365)	1,009 (607–1,402)	1,025 (956–1,239)	1,041 (918.5–1,349.5)

Anti-dsDNA, anti-double stranded DNA antibodies; C3, complement component 3; C4, complement component 4; ESR, erythrocyte sedimentation rate; IgG, Immunoglobulin G; IQR, interquartile range; IS, immunosuppressive; IVIG, intravenous immunoglobulin; IV, intravenous; RTX, rituximab; SLE, systemic lupus erythematosus; SLEDAI-2 K, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

TABLE 4 Concomitant treatment and therapies after rituximab.

	Patients with extrarenal SLE disease activity treated with rituximab (*n*=33)
Concomitant treatment	
N° of concomitant immunosuppressive agents, *median (IQR)*	3 (2–3)
Concomitant immunosuppressive agents, *n (%)*	
Prednisone	24 (72.7%)
Mycophenolate mofetil	16 (48.5%)
High-dose methylprednisolone	14 (42.4%)
Tacrolimus	10 (30.3%)
Dose of oral corticosteroids (mg), *median (IQR)*	10 (5–20)
IVIG, *n (%)*	2 (6.1%)
Antimalarial agents, *n (%)*	9 (27.3%)
Treatment after RTX	
N° of IS agents after RTX, *median (IQR)*	3 (2–5)
IS agents, *n (%)*	
Prednisone	27 (81.8%)
Mycophenolate mofetil	25 (75.8%)
Tacrolimus	12 (36.4%)
Cyclophosphamide	10 (30.3%)
High-dose methylprednisolone	6 (18.2%)
Ciclosporin	4 (12.1%)
Belimumab	2 (6.1%)
Dose of oral corticosteroids (mg), *median (IQR)*	5 (2.5–5)
New IS agents, *n (%)*	19 (57.6%)
IVIG, *n (%)*	3 (9.1%)
Antimalarial agents, *n (%)*	13 (39.4%)

IQR, interquartile range; IS, immunosuppressive; IVIG, intravenous immunoglobulin; RTX, rituximab; SLE, Systemic Lupus Erythematosus.

peripheral B cell proportion at 2–4 months after rituximab cycles was 0.05% (IQR 0–0.14), and the median count was 0.0 × 10^9/L (IQR 0.0–0.005).

3.3. Adverse events

Nine patients (27.6%) had adverse events that were probably related to rituximab during the study period (Table 6). One patient had two adverse events. Six patients (18.2%) had infusion-related adverse reactions, such as skin rash, uvular edema, and dizziness during the infusion. One patient had an anaphylactic shock during the infusion that required medical attention and treatment with adrenaline and intravenous dexchlorpheniramine. No further rituximab cycles were administered to this patient. There was also one serum sickness-like reaction, and one patient with persistent hypogammaglobulinemia.

Furthermore, 19 patients (57.6%) had one or more infectious complications during follow-up, mostly respiratory and urinary tract infections, and seven (21.2%) required admission to hospital. Nine patients (27.3%) had reported infections before rituximab, being the most common urinary tract infections, and three of them required admission to hospital.

4. Discussion

The results of this study show that off-label rituximab among our patient cohort was mainly used for the treatment of thrombocytopenia, arthritis, neurological manifestations, and cutaneous lupus. Some response was achieved after most rituximab cycles and there was a significant decline in the SLEDAI-2 K score after rituximab compared to baseline scores. Most patients had received immunosuppressive treatments before the first rituximab request and had refractory or relapsing disease. There was a significant decrease in the number of disease flares after rituximab use. Patients with thrombocytopenia had a significant improvement of platelet counts after receiving rituximab albeit some did not have an important difference in SLEDAI-2 K scores before and after treatment. This is because thrombocytopenia does not have a big impact in the SLEDAI-2 K score. Patients with skin disorders or neurological manifestations also had a partial or complete response. However, only half of patients with a predominant joint involvement had either a complete or a partial response. All patients required further immunosuppressive treatment after rituximab either to maintain remission or to treat new flares.

Some previous studies have been conducted on patients with SLE and idiopathic thrombocytopenic purpura (SLE-ITP) treated with rituximab and have been consistent with their results (33–36). Currently, rituximab is recommended in the guidelines for patients who are refractory to corticosteroids and other immunosuppressants (27). A recent study described the use of low-dose rituximab for severe refractory SLE-ITP with a response rate of 60% (37). However, a large proportion of patients failed to respond to rituximab, with no improvement after dose and interval adjustment. The cause for the failure was unclear. Analysis of spleen samples from patients who failed rituximab showed that rituximab completely depleted peripheral B cells and had no effect on splenic plasma cells, while the remaining plasma cells continued to secrete anti-platelet antibodies.

The median time from the first administration of rituximab to relapse was of almost 20 months in our study. Other similar observational studies have reported variable results (15, 21, 38–40). The study by Vital et al. showed a wide variability and suggested that time-to-relapse could be divided into two phases: 14 patients relapsed within the subsequent 12 months after rituximab and were classified as "early relapse," and the remaining (*n*=25) had a much longer time-to-relapse (median of 33 months) and were classified as "late relapse" (41).

Our results show that there was a significant decrease in anti-dsDNA antibody levels after treatment with rituximab, compared with baseline levels, which is consistent with the known biologic effect of rituximab treatment already observed in previous studies. However, there was no significant difference in C3 and C4 levels or other serological markers of disease activity. Previous evidence has showed that the association between these markers and response to treatment

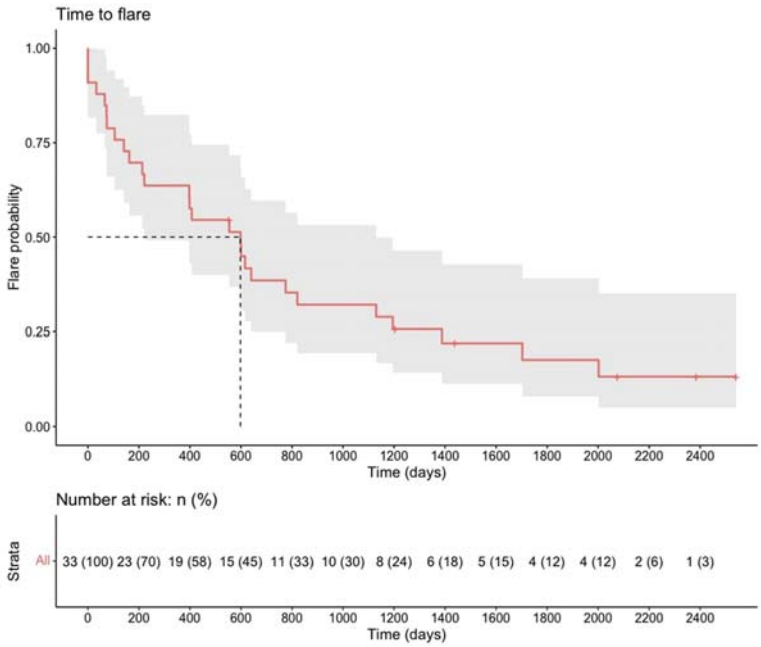


FIGURE 1
Time-to-flare after the first course of rituximab.

TABLE 5 Serological markers of disease activity before and after treatment with rituximab for all patients.

Serological markers	Before RTX, *median (IQR)*	After RTX, *median (IQR)*	*p*
IgG (g/L)	1,259.5 (1,005–1,743.5)	1,236 (944.8–1,533.8)	0.005
Anti-dsDNA (IU/mL)	64.3 (12–373.9)	32.7 (10–173)	0.003
ESR (mm/h)	28 (16.5–43)	20 (14–29)	0.009
C3 (mg/dL)	83.3 (62.9–104.8)	95.5 (76.4–117.3)	0.459
C4 (mg/dL)	12.4 (7–18.9)	17.2 (11.1–23.2)	0.091

Anti-dsDNA, anti-double stranded DNA antibodies; C3, complement component 3; C4, complement component 4; ESR, erythrocyte sedimentation rate; IgG, Immunoglobulin G; IQR, interquartile range; RTX, rituximab.

and later events such as the risk of relapse and subsequent morbidity and mortality is not clear. Thus, the DORIS 2021 Task Force did not recommend the inclusion of serology (anti-dsDNA and complement) in the definition of remission (26).

The interpretation of these results should be carried out considering that most patients were refractory to or dependent on other treatments, and that they were receiving concomitant immunosuppressive agents, which means that they had an active disease with moderate to severe symptoms.

Available evidence for using rituximab to treat these patients is variable. The EXPLORER trial, published in 2010, assessed the efficacy and safety of rituximab versus placebo in 257 patients with moderately-to-severely active extrarenal SLE over 52 weeks (8). No significant differences were observed between rituximab and placebo in the primary and secondary efficacy endpoints; however, a beneficial effect of rituximab was noted in the African American and Hispanic patients. Some explanations have been proposed to justify the trial failure, such as the association of immunosuppressive medication and even patient heterogeneity and inappropriate design of endpoints (42, 43). Furthermore, it is worth noting that patients who had organ-threatening lupus requiring significant use of glucocorticoids or recent treatment with cyclophosphamide or a calcineurin inhibitor, and those who had received previous treatment with B cell-targeted drugs were excluded from the EXPLORER trial. As we have seen, this is far from the reality of patients with non-renal SLE treated with rituximab in clinical practice. The patients included in our study had a greater previous exposure to immunosuppressive agents. This suggests that the results from available clinical trials may not be applicable in patients with a more severe disease, such as the ones included in this study. Additionally, physicians often assess the clinical response to rituximab according to the improvement, disappearance, or no change in the main organ manifestations, as well as the change in disease activity indexes. Thus, the results from observational studies that also include this assessment can be more relevant to real world settings. It is suggested that rituximab, if used earlier, might offer significant advantages in some patients in the duration of active disease, and avoiding side effects of multiple immunosuppressive agents and chronic use of corticosteroids (44).

Unfortunately, due to the lack of indication, rituximab might not be available for similar patients with SLE from other settings that do not have an easy access to off-label prescription (45). Our experience with the management of these patients and off-label use of medicines, such as rituximab, can add to the existing evidence and might help with decision taking in other centers that can encounter patients with similar needs. Table 7 summarizes the main characteristics of previously published observational studies that include data from patients with SLE that were treated with rituximab. Their main results can be seen in Supplementary Table S1. Even after the publication of the results from the EXPLORER trial, some patients have still received

TABLE 6 Summary of adverse events.

Adverse event	*n* (%)
Infusion-related reaction	6 (18.2%)
Fever	1 (3.0%)
Hypogammaglobulinemia	1 (3.0%)
Serum sickness-like reaction	1 (3.0%)
Anaphylactic shock	1 (3.0%)
Infections	
Respiratory tract infection	9 (27.3%)
Urinary tract infection	8 (24.2%)
Gastrointestinal infection	2 (6.1%)
COVID-19	1 (3.0%)
Sepsis with septic shock	1 (3.0%)

TABLE 7 Summary of previously published observational studies.

References	Study design	*n*	Assessment of response	Organ-specific results
Gottenberg et al. (46)	Retrospective cohort	13	SLEDAI	No
Smith et al. (38)	Prospective cohort	11	BILAG	No
Tokunaga et al. (47)	Prospective cohort	10	SLEDAI + clinical change in neuropsychiatric manifestations	Yes (NP)
Jónsdóttir et al. (48)	Prospective cohort	16	SLEDAI and BILAG	No
Lu et al. (18)	Prospective cohort	50	BILAG	No
Catapano et al. (39)	Prospective cohort	31	BILAG	No
Terrier et al. (15)	Prospective cohort	136	SELENA-SLEDAI + clinical change + platelet and hemoglobin level change	Yes (C, A, K, B, S, CNS, H, PN, L)
Vital et al. (41)	Prospective cohort	39	BILAG	No
Turner-Stokes et al. (49)	Prospective cohort	18	BILAG	No
Pinto et al. (50)	Prospective cohort	42	SELENA-SLEDAI + clinical change + platelet and hemoglobin level change	Yes (K, NP, B, MS, H, L)
Fernández-Nebro et al. (21)	Retrospective cohort	128	SELENA-SLEDAI. No additional organ-specific assessment of clinical change.	Yes (MS, C, K, B, N, H, L, other)
Witt et al. (51)	Retrospective cohort	85	SELENA-SLEDAI + presence of disease manifestations	Yes (A, B, C, CNS, K, MS, N, S)
Gómez et al. (52)	Retrospective cohort	20	SLEDAI	No
Cassia et al. (40)	Retrospective cohort	147	ECLAM + physician assessment.	No

*A, articular; B, blood; C, cutaneous; CNS, Central nervous system; H, heart; K, kidney; L, lung; MS, musculoskeletal; N, neurological; NP, neuropsychiatric; PN, peripheral neuropathy; S, serositis. BILAG, British Isles Lupus Assessment Group; ECLAM, European Consensus Lupus Activity Measurement; SELENA-SLEDAI, Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment- Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SLEDAI:, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

rituximab in clinical practice and some results from observational studies have been published. The studies published by Terrier et al. and Fernández-Nebro et al. both show a significant reduction in the mean SELENA-SLEDAI scores, and both observed significant results in patients with thrombocytopenia, joint involvement, and cutaneous lupus (15, 21). Our results showed the best responses in patients with thrombocytopenia (90%), skin involvement (80%) or neurological manifestations (100%). However, only half of patients with joint involvement had some degree of response to rituximab. There are multiple reasons that can explain these differences, including the small number of patients, patient heterogeneity, variations in the assessment of outcomes and the use of different disease activity scores. Moreover, in our study the clinical and/or laboratory response was assessed for each main organ involvement, in addition to the SLEDAI score change. This was not done equally in previous observational studies; thus, some difference can be expected.

Since circulating CD19+ B cells were not routinely identified at baseline for all patients and were not assessed in every single follow-up visit after the first one in clinical practice, it is difficult to see their evolution and change over time and their association with disease remission and relapse. CD19+ B cell depletion is a marker for rituximab's biologic effect and, despite some authors (41) have found an association with disease remission and clinical response, this has not always been the case. The effect of rituximab on B cells is transient and some variability across patients in the response is expected, which can be partially explained by the reduction of the frequency of specific B cell subsets and phenotypes that can differ between patients (53). The study by Jónsdóttir et al. showed that patients with low baseline levels of CD19-positive lymphocytes can also respond to depletion with rituximab, due to the lack of correlation between peripheral blood and the rest of the population of CD19-positive B cells in the lymphoid tissues (20). Another study did not observe any relationship between the duration of peripheral B cell depletion and disease flare (54). Other studies have found that B cell depletion leads to an increase in B-cell activating factor (BAFF) levels in the spleen and serum, which promotes plasma cell survival and differentiation into long-lived plasma cells. These long-lived plasma cells may be the reason for the failure of rituximab treatment (55). In the EXPLORER trial, approximately 9.5% of the treated patients did not achieve B cell depletion on day 15, with maintenance of increased levels until day 84. An *ad hoc* analysis removing patients with incomplete B cell depletion did not change de primary outcome (8).

The adverse events identified in our study are similar to the already known safety profile for rituximab and to those previously

published in clinical trials and observational studies (8, 17–23). More than half of the patients had one or more infectious complications during the study period. However, once more it is worth noting that most patients were receiving other immunosuppressive agents concomitantly. In the EXPLORER trial, the proportion of patients with infectious adverse events was similar between the two groups (rituximab 82.2%; placebo 83.0%). Infusion-related reactions are a known adverse event related to rituximab administration. In the EXPLORER trial, a 13.6% of patients had an infusion-related reaction (18.2% in our study). It is worth mentioning that secondary inefficacy related to infusion reactions and anti-drug antibodies occur in approximately 14% of SLE patients receiving repeated rituximab courses (41).

Some patients in our study were treated with low-dose (100 mg, 4 doses) rituximab. It has been suggested to reduce the immunosuppressive burden and, thus, the risk of adverse reactions and infections. However, the available data on its efficacy is still limited. Only few studies have evaluated the role of low-dose rituximab in SLE, and these were only in patients with lupus-induced thrombocytopenia (56, 57).

Other B-cell depletion agents that have data in non-renal SLE patients are obinutuzumab, epratuzumab, and ofatumumab (58–60). Some data support the use of B-cell survival factor inhibitors, such as belimumab, which was already approved by the EMA for SLE (10, 61). Other similar agents that have data in non-renal SLE are atacicept, bislimimod and tabalumab, but none has been approved for now (62–64). Additionally, anifrolumab, a human immonuglobulin G1 kappa monoclonal antibody that binds to the type 1 interferon receptor, has recently been approved by the EMA for patients with autoantibody-positive SLE (65). Other therapies that have shown some results include plasma cell inhibition (bortezomib and daratumumab) (66–68), tyrosin kinase inhibition (tofacitinib and fenebrutinib) (69, 70) and forigerimod, a CD4 T-cell modulator, which is currently being evaluated in phase III clinical trials (71, 72). Iberdomide has been evaluated in a phase II clinical trial with promising results compared to placebo (73). Combination therapy with rituximab plus belimumab has obtained encouraging results in recent clinical trials both for patients with lupus nephritis and for patients with non-renal SLE (74–76). The use of CD19 CAR-T cell treatment in five patients with SLE has shown promising results and clinical trials are ongoing (77, 78).

It is worth noting that although belimumab is currently recommended for patients with extrarenal disease (61); it was scarcely used in our center. Most patients did not comply with the criteria for use established by the Catalan Health Service to improve belimumab efficiency and effectiveness, which were: adult patients with SLE with a score of >10 in the SELENA-SLEDAI scale at the moment of prescription, low C3 levels (< 90 mg/dl) and C4 levels (< 10 mg/dl), positive anti-dsDNA levels, who were receiving immunosuppressive treatment (azathioprine, mycophenolate, cyclophosphamide, methotrexate, calcineurin inhibitors, leflunomide) and/or high-dose corticoids during the last 6 months without response, and without active renal disease or neurological involvement.

The main limitation of this study is that it is an observational study with a retrospective design and without a control group. This implies a risk of bias and some missing results in clinical records that required handling in some analysis. Only one center was included in our study; thus, the results cannot be extrapolated to other hospitals in other geographical areas. Additionally, since the criteria to evaluate the clinical response in the main clinical manifestations were based on the treating physician's judgment, data on poor response might be increased.

However, the main strength of our study is that the participating center is a tertiary referral hospital with a high level of complexity and all patients are followed by experts in SLE and assessed and managed following the same criteria. Each patient was usually followed by the same expert in each visit, which reduces the variability in the assessment of the treatment outcomes. Furthermore, all rituximab requests were evaluated and approved by the hospitals' drug and therapeutics committee, which guarantees an additional thorough assessment of each patient.

5. Conclusion

Thrombocytopenia, arthritis, and neurological manifestations were the main symptoms that motivated off-label rituximab use in patients with extrarenal SLE in our center during the study period. Three-quarters of the treated patients achieved a response, but almost all of them were partial. There were clinical improvements in platelet counts, skin disorders and neurological symptoms, and a significant reduction in disease flares. However, most patients needed further immunosuppressive treatment to maintain remission or to treat new flares. Although rituximab can be an option for some patients with refractory and severe disease, future data from other anti-CD20 agents or emerging therapies is needed to clarify the optimal treatment for patients with non-renal SLE.

Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by the Research Ethics Committee, Vall d'Hebron University Hospital. Written informed consent for participation was not required for this study in accordance with the national legislation and the institutional requirements.

Author contributions

AA, ID, JB, and JC: conceptualization. AA, ID, and CS-P: methodology. CS-P: statistical analysis. CS-P, AA, ID, JB: investigation. CS-P: writing-original draft preparation. AA, ID, JB, PM-Á, JC, and CS-P: writing-review and editing. AA, ID, and JB: supervision. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary material for this article can be found online at: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2023.1159794/full#supplementary-material

References

1. European Medicines Agency. (2022a) MabThera: summary of product characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_en.pdf (accessed March 16, 2022).

2. Royal Decree (2009). Availability of drugs in special situations is regulated. No. 174 Monday, Sec.I. Page 60904. Available at: http://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf (accessed January 22, 2022).

3. CatSalut Instruction 2010. (2022) Use of drugs approved under conditions other than those laid down in the technical details. Available at: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1344/catsalut_instruccio_05_2010.pdf?sequence=1&isAllowed=y (accessed January 22, 2022).

4. Danés I, Agustí A, Vallano A, Martínez J, Alerany C, Ferrer A, et al. Available evidence and outcome of off-label use of rituximab in clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol*. (2013) 69:1689–99. doi: 10.1007/s00228-013-1518-4

5. Danés I, Agustí A, Vallano A, Alerany C, Martínez J, Bosch JA, et al. Outcomes of off-label drug uses in hospitals: a multicentric prospective study. *Eur J Clin Pharmacol*. (2014) 70:1385–93. doi: 10.1007/s00228-014-1746-2

6. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. (2019) 78:736–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089

7. Cobo-Ibáñez T, Loza-Santamaría E, Pego-Reigosa JM, Marqués AO, Rúa-Figueroa I, Fernández-Nebro A, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. (2014) 44:175–5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.04.002

8. 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) 62:222–3. doi: 10.1002/art.27233

9. 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) 64:1215–26. doi: 10.1002/art.34359

10. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. (2011) 63:3918–30. doi: 10.1002/art.30613

11. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. (2011) 377:721–1. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2

12. Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra SV, et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*. (2012) 71:1833–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200831

13. Iaccarino L, Andreoli L, Bocci E, Bortoluzzi A, Ceccarelli F, Conti F, et al. Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study. *J Autoimmun*. (2018) 86:1–8. doi: 10.1016/j.jaut.2017.09.004

14. Olfat M, Silverman ED, Levy DM. Rituximab therapy has a rapid and durable response for refractory cytopenia in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. (2015) 24:966–2. doi: 10.1177/0961203315578764

15. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, Hachulla E, Jouenne R, Combe B, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum*. (2010) 62:2458–66. doi: 10.1002/art.27541

16. Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W, Crowther MA, Ghanima W, Wang G, et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and Meta-analysis. *Lancet Haematol*. (2015) 2:e75–81. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00003-4

17. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Arend LJ, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum*. (2004) 50:2580–9. doi: 10.1002/art.20430

18. Lu TY, Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein M, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis Rheum*. (2009) 61:482–7. doi: 10.1002/art.24341

19. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Nishimoto N, Miyasaka N, Sumida T, et al. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. (2007) 17:191–7. doi: 10.1007/s10165-007-0565-z

20. Jónsdóttir T, Gunnarsson I, Mourão AF, Lu TY, van Vollenhoven RF, Isenberg D. Clinical improvements in proliferative vs membranous lupus nephritis following B-cell depletion: pooled data from two cohorts. *Rheumatology (Oxford)*. (2010) 49:1502–4. doi: 10.1093/rheumatology/keq055

21. Fernández-Nebro A, de la Fuente JL, Carreño L, Izquierdo MG, Tomero E, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. *Lupus*. (2012) 21:1063–76. doi: 10.1177/0961203312446627

22. Ezeonyeji AN, Isenberg DA. Early treatment with rituximab in newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients: a steroid-sparing regimen. *Rheumatology*. (2012) 51:476–1. doi: 10.1093/rheumatology/ker337

23. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M, Soto-Vega E, Beltran-Castillo A, Jimenez-Hernandez M, et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. *Lupus*. (2010) 19:213–9. doi: 10.1177/0961203309351541

24. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. (2009) 42:377–1. doi: 10.1016/j.jbi.2008.08.010

25. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap consortium: building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. (2019) 95:103208. doi: 10.1016/j.jbi.2019.103208

26. van Vollenhoven RF, Bertsias G, Doria A, Isenberg D, Morand E, Petri MA, et al. 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force. *Lupus Sci Med*. (2021) 8:e000538. doi: 10.1136/lupus-2021-000538

27. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. (2021) 80:14–25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272

28. (MedDRA®) (2022). Medical dictionary for regulatory activities Available at: https://www.meddra.org/ (accessed March 15, 2022).

29. Royal Decree Por el Que se Regula la Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (2013). Available at: https://www.boe.es/buscar/pdf/2013/BOE-A-2013-8191-consolidado.pdf (accessed March 13, 2022).

30. Aguirre C, García M. Evaluación de la causalidad en las comunicaciones de reacciones adversas a medicamentos. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia. *Med Clin*. (2016) 147:461–4. doi: 10.1016/j.medcli.2016.06.012

31. World Health Organization. *International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics* (11th Revision) (2018). Geneva: World Health Organization Available at: https://icd.who.int/browse11/l-m/en (accessed February 15, 2022).

32. R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing (2022).

33. Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, Terriou L, Viallard JF, Cheze S, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood*. (2014) 124:3228–36. doi: 10.1182/blood-2014-06-582346

34. Jiang B, Li T, Guo L, Shen H, Ye S, Chen S. Efficacy and safety of rituximab in systemic lupus erythematosus and sjögren syndrome patients with refractory thrombocytopenia: a retrospective study of 21 cases. *J Clin Rheumatolusculoskeletal Diseases*. (2015) 21:244–0. doi: 10.1097/RHU.0000000000000273

35. Serris A, Amoura Z, Canouï-Poitrine F, Terrier B, Hachulla E, Costedoat-Chalumeau N. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias: a multicenter retrospective cohort study of 71 adults. *Am J Hematol*. (et al., 2018) 93:424–9. doi: 10.1002/ajh.24999

36. Sun F, Chen J, Wu W, Geng S, Xu W, Sun S, et al. Rituximab or cyclosporin in refractory immune thrombocytopenia secondary to connective tissue diseases: a real-world observational retrospective study. *Clin Rheumatol*. (2020) 39:3099–04. doi: 10.1007/s10067-020-05152-x

37. Zhang S, Jiang N, Wang L, Zhang L, Chen H, Li M, et al. A modified regimen of low-dose rituximab therapy for patients with refractory immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Therapeutic Adv Chronic Dis*. (2021) 12:48643. doi: 10.1177/20406223211048643

38. Smith KG, Jones RB, Burns SM, Jayne DR. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum*. (2006) 54:2970–82. doi: 10.1002/art.22046

39. Catapano F, Chaudhry AN, Jones RB, Smith KG, Jayne DW. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the dialysis and transplant association. *Renal Assoc*. (2010) 25:3586–92. doi: 10.1093/ndt/gfq256

40. Cassia MA, Alberici F, Jones RB, Smith RM, Casazza G, Urban ML, et al. Rituximab as maintenance treatment for systemic lupus erythematosus: a multicenter observational study of 147 Patients. *Arthritis Rheumatol*. (2019) 71:1670–80. doi: 10.1002/art.40932

41. Vital EM, Dass S, Buch MH, Henshaw K, Pease CT, Martin MF, et al. B cell biomarkers of rituximab responses in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. (2011) 63:3038–47. doi: 10.1002/art.30466

42. Reddy V, Jayne D, Close D, Isenberg D. B-cell depletion in SLE: clinical and trial experience with rituximab and ocrelizumab and implications for study design. *Arthritis Res Ther*. (2013) 15:S2. doi: 10.1186/ar3910

43. Scherlinger M, Carcaud C, Truchetet ME, Barnetche T, Duffau P, Couzi L, et al. Rituximab in moderate to severe non-renal systemic lupus erythematosus: a reanalysis of the EXPLORER study. *Ann Rheum Dis*. (2019) 78:1007–10. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214833

44. Gracia-Tello B, Ezeonyeji A, Isenberg D. The use of rituximab in newly diagnosed patients with systemic lupus erythematosus: long-term steroid saving capacity and clinical effectiveness. *Lupus Sci Med*. (2017) 4:e000182. doi: 10.1136/lupus-2016-000182

45. Rydén-Aulin M, Boumpas D, Bultink I, Callejas Rubio JL, Caminal-Montero L, Castro A, et al. Off-label use of rituximab for systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus Sci Med*. (2016) 3:e000163. doi: 10.1136/lupus-2016-000163

46. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. (2005) 64:913–0. doi: 10.1136/ard.2004.029694

47. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, Imura Y, Fujii T, Nakayamada S, et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the Central nervous system. *Ann Rheum Dis*. (2007) 66:470–5. doi: 10.1136/ard.2006.057885

48. Jónsdóttir T, Gunnarsson I, Risselada A, Henriksson EW, Klareskog L, van Vollenhoven RF. Treatment of refractory SLE with rituximab plus cyclophosphamide: clinical effects, serological changes, and predictors of response. *Ann Rheum Dis*. (2008) 67:330–4. doi: 10.1136/ard.2007.079095

49. Turner-Stokes T, Lu TY, Ehrenstein MR, Giles I, Rahman A, Isenberg DA. The efficacy of repeated treatment with B-cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: an evaluation. *Rheumatology (Oxford)*. (2011) 50:1401–8. doi: 10.1093/rheumatology/ker018

50. Pinto LF, Velásquez CJ, Prieto C, Mestra L, Forero E, Márquez JD. Rituximab induces a rapid and sustained remission in Colombian patients with severe and refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus*. (2011) 20:1219–26. doi: 10.1177/0961203311409273

51. Witt M, Grunke M, Proft F, Baeuerle M, Aringer M, Burmester G, et al. Clinical outcomes and safety of rituximab treatment for patients with systemic lupus erythematosus (SLE) - results from a nationwide cohort in Germany (GRAID). *Lupus*. (2013) 22:1142–9. doi: 10.1177/0961203313503912

52. Gómez VJ, Carrión-Barberá I, Salman Monte TC, Acosta A, Torrente-Segarra V, Monfort J. Effectiveness and safety of rituximab in systemic lupus erythematosus: a case series describing the experience of 2 centers. efectividad y seguridad de rituximab en el lupus eritematoso sistémico. serie de casos. Experiencia de 2 centros. *Reumatología Clínica*. (2020) 16:391–5. doi: 10.1016/j.reuma.2018.08.012

53. Faustini F, Sippl N, Stålesen R, Chemin K, Dunn N, Fogdell-Hahn A, et al. Rituximab in systemic lupus erythematosus: transient effects on autoimmunity associated lymphocyte phenotypes and implications for immunogenicity. *Front Immunol*. (2022) 13:826152. doi: 10.3389/fimmu.2022.826152

54. Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein M, Isenberg DA. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: long-term follow-up and predictors of response. *Ann Rheum Dis*. (2007) 66:1259–62. doi: 10.1136/ard.2006.067124

55. Mahevas M, Michel M, Weill JC, Reynaud CA. Long-lived plasma cells in autoimmunity: lessons from B-cell depleting therapy. *Front Immunol*. (2013) 4:494. doi: 10.3389/fimmu.2013.00494

56. Wang CY, Guo SH, Wang LP, Wang XY, Shen HL. Clinical efficacy of low-dose rituximab on hematological abnormalities in patients with connective tissue disease. *Int J Clin Pharmacol Ther*. (2019) 57:500–5. doi: 10.5414/CP203453

57. Ilizaliturri-Guerra O, Uriarte-Botello R, Pineda-Sic RÁ, Serna-Peña G, Garza-Elizondo MA, et al. Low-dose rituximab therapy in steroid-refractory thrombocytopenia due to systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. (2020) 40:1717–24. doi: 10.1007/s00296-020-04668-4

58. Arnold J, Dass S, Twigg S, Jones CH, Rhodes B, Hewins P, et al. Efficacy and safety of obinutuzumab in systemic lupus erythematosus patients with secondary non-response to rituximab. *Rheumatology*. (2022) 61:4905–9. doi: 10.1093/rheumatology/keac150

59. Clowse ME, Wallace DJ, Furie RA, Petri MA, Pike MC, Leszczyński P, et al. Efficacy and safety of epratuzumab in moderately to severely active systemic lupus erythematosus: results from two Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arthritis Rheumatol*. (2017) 69:362–5. doi: 10.1002/art.39856

60. Masoud S, McAdoo SP, Bedi R, Cairns TD, Lightstone L. Ofatumumab for B cell depletion in patients with systemic lupus erythematosus who are allergic to rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. (2018) 57:1156–61. doi: 10.1093/rheumatology/key042

61. European Medicines Agency. (2022c) Benlysta: summary of product characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/benlysta-epar-product-information_es.pdf (accessed August 23, 2022).

62. Ginzler EM, Wax S, Rajeswaran A, Copt S, Hillson J, Ramos E. Atacicept in combination with MMF and corticosteroids in lupus nephritis: results of a prematurely terminated trial. *Arthritis Res Ther*. (et al., 2012) 14:R33. doi: 10.1186/ar3738

63. Merrill JT, Wallace DJ, Wax S, Kao A, Fraser PA, Chang P, et al. Efficacy and safety of atacicept in patients with systemic lupus erythematosus: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-Arm, Phase IIb study. *Arthritis Rheumatol*. (2018) 70:266–6. doi: 10.1002/art.40360

64. Isenberg DA, Petri M, Kalunian K, Tanaka Y, Urowitz MB, Hoffman RW, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. (2016) 75:323–1. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207653

65. European Medicines Agency. (2022b) Saphnelo: summary of product characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saphnelo-epar-product-information_es.pdf (accessed August 23, 2022).

66. Alexander T, Sarfert R, Klotsche J, Kühl AA, Rubbert-Roth A, Lorenz HM, et al. The proteasome inhibitior bortezomib depletes plasma cells and ameliorates clinical manifestations of refractory systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. (2015) 74:1474–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206016

67. Ishii T, Tanaka Y, Kawakami A, Saito K, Ichinose K, Fjii H, et al. Multicenter double-blind randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and safety of bortezomib as a treatment for refractory systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. (2018) 28:986–2. doi: 10.1080/14397595.2018.1432331

68. Ostendorf L, Burns M, Durek P, Heinz GA, Heinrich F, Garantziotis P, et al. Targeting CD38 with daratumumab in refractory systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. (2020) 383:1149–55. doi: 10.1056/NEJMoa2023325

69. Hasni SA, Gupta S, Davis M, Poncio E, Temesgen-Oyelakin Y, Carlucci P, et al. Phase 1 double-blind randomized safety trial of the Janus kinase inhibitor tofacitinib in systemic lupus erythematosus. *Nat Commun*. (2021) 12:3391. doi: 10.1038/s41467-021-23361-z

70. Isenberg D, Furie R, Jones NS, Guibord P, Galanter J, Lee C, et al. Efficacy, safety, and pharmacodynamic effects of the Bruton's Tyrosine kinase inhibitor Fenebrutinib (GDC-0853) in systemic lupus erythematosus: results of a Phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 73:1835–46. doi: 10.1002/art.41811

71. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT02504645, A 52-Week, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of a 200-mcg Dose of IPP-201101 Plus Standard of Care in Patients With Systemic Lupus Erythematosus (LUPUZOR) (2019a) (accessed April 11, 2023).

72. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT03427151, Study of Repeated Administration of a 200-mcg Dose of IPP-201101 Plus Standard of Care in Patients With Systemic Lupus Erythematosus (IP-006) (2019b) (accessed April 11, 2023).

73. Merrill JT, Werth VP, Furie R, van Vollenhoven R, Dörner T, Petronijevic M, et al. Phase 2 trial of Iberdomide in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. (2022) 386:1034–45. doi: 10.1056/NEJMoa2106535

74. Atisha-Fregoso Y, Malkiel S, Harris KM, Byron M, Ding L, Kanaparthi S, et al. Phase II randomized trial of rituximab plus cyclophosphamide followed by Belimumab for the treatment of Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol*. (2021) 73:121–1. doi: 10.1002/art.41466

75. Shipa M, Embleton-Thirsk A, Parvaz M, Santos LR, Muller P, Chowdhury K, et al. Effectiveness of Belimumab after rituximab in systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. (2021) 174:1647–57. doi: 10.7326/M21-2078

76. Kraaij T, Kamerling SWA, de Rooij ENM, van Daele PLA, Bredewold OW, Bakker JA, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. (2018) 91:45–54. doi: 10.1016/j.jaut.2018.03.003

77. Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, Böltz S, Wilhelm A, Aigner M, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med*. (2022) 28:2124–32. doi: 10.1038/s41591-022-02017-5

78. ClinicalTrials.gov [Internet] (2023). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US) Avaialble at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Lupus+ErythematosusC+Systemic&term=car-t&cntry=&state=&city=&dist= (accessed April 11, 2023).

DISCUSSIÓ

DISCUSSIÓ

L'any 2023 es compleixen catorze anys des que es va regular l'ús de medicaments en condicions diferents a les aprovades a Espanya i, poc després, a Catalunya. Des de llavors, en alguns estudis s'ha descrit el perfil de medicaments sol·licitats, així com els pacients i les indicacions per les quals es sol·liciten[35,69,70]. També hi ha treballs i publicacions de sèries de casos en què s'ha descrit la resposta i tolerabilitat als medicaments sol·licitats en les diferents indicacions[35,71-75].

En les primeres valoracions de sol·licituds d'utilització de fàrmacs en condicions no aprovades a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, ja es va identificar un ús elevat de rituximab, sobre tot en malalties hematològiques, sistèmiques i renals diferents d'aquelles en les que està aprovat[34,35]. Dues de les indicacions que van motivar més sol·licituds a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron van ser nefropaties refractàries o corticodependents i el LES refractari als tractaments aprovats disponibles.

En els casos en els que en el CATSEU s'autoritza la utilització d'un medicament en condicions no aprovades, es demana habitualment un informe de resultats al cap d'un temps per a poder valorar si s'ha obtingut la resposta desitjada. Atès el seu mecanisme d'acció, el rituximab és un dels medicaments més sol·licitats. Per tant, és important conèixer la resposta i tolerabilitat en els pacients tractats i, en aquest cas, es va plantejar aquest projecte com a iniciativa del CATSEU en col·laboració amb els clínics. Aquest és el primer projecte que avalua l'ús de rituximab en condicions diferents a les aprovades en pacients amb dues de les indicacions més sol·licitades, glomerulopaties i LES sense afectació renal aguda, que es realitza a partir de casos del CATSEU en el nostre centre.

Estudi 1. Ús de rituximab en pacients amb glomerulopaties

Els resultats del primer estudi, realitzat en pacients amb glomerulopaties tractats amb rituximab, mostren que aquest es va sol·licitar majoritàriament per al tractament de pacients amb NM (49,2 %), GCM (24,6 %) i GMP (19,7 %). En el cas de la GFS només es va demanar en tres pacients (4,9 %). Es va incloure, també, un pacient amb glomerulonefritis crescèntica pauciimmune, un tipus de nefropatia ràpidament progressiva. La majoria de pacients tenien comorbiditats, majoritàriament hipertensió i/o dislipèmia, probablement associades a la malaltia renal.

Característiques dels pacients

La població per a la qual es va sol·licitar rituximab són pacients amb glomerulopaties refractàries a diverses línies de tractaments prèvies o amb corticodependència. La mediana d'edat dels pacients inclosos en l'estudi va ser de 58 anys, amb un lleuger predomini d'homes (54,1 %). En altres estudis observacionals amb pacients amb glomerulopaties tractats amb rituximab, la mediana d'edat dels pacients va ser d'entre 48 i 55 anys i la proporció d'homes va ser superior a la de dones, que va oscil·lar entre el 60 i el 85 %[76-79]. La proporció d'homes va ser major, sobretot, en aquells pacients amb NM (70 – 85 %)[77-79].

Atès que les característiques i el curs clínic són diferents en cada tipus de glomerulopatia, tant les característiques basals com els resultats de resposta es presenten per separat.

La nefropatia més freqüent va ser la NM idiopàtica, la majoria amb anticossos anti-PLA2R positius, amb una concentració mediana basal de 57,65 U/mL. D'entre el total de pacients inclosos en l'estudi, aquells amb NM van ser els que van tenir una mediana de temps des del diagnòstic fins al primer cicle de rituximab major. La majoria havien rebut tractament immunosupressor previ amb tacrolimús i corticoides i, també, tractament amb inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina (IECA) o antagonistes dels receptors de l'angiotensina II (ARA II). En aquest subgrup de pacients destaquen nivells

de proteïnúria basals elevats, amb una mediana de 6.000 mg/24h (valor normal < 150 mg/24h) i una funció renal basal lleugerament deteriorada.

La segona nefropatia més freqüent va ser la GCM idiopàtica. La majoria de pacients havien rebut tractament immunosupressor previ, sobretot corticoides i/o tacrolimús. Un 86,7 % dels pacients tenien una síndrome nefròtica corticodependent. Els nivells de proteïnúria basals en aquests pacients també van ser molt elevats, amb una mediana basal de 6.000 mg/24h, fet que és concordant amb la patologia, ja que, com s'ha comentat prèviament, produeix una gran pèrdua de proteïnes en orina que pot arribar a la síndrome nefròtica. Per aquesta raó, també, els nivells basals d'albúmina sèrica eren baixos amb una mediana de 2,9 g/dL.

Respecte la GMP, la majoria de pacients tenien una malaltia renal secundària a la infecció pel virus de la hepatitis C (VHC) i crioglobulinèmia de tipus II. Aquest va ser el subgrup de pacients amb una latència més curta entre el diagnòstic de la malaltia i el primer curs de rituximab, amb una mediana de 4 mesos. La majoria de pacients havien rebut tractament previ amb corticoides i/o ciclofosfamida i alguns d'ells també havien rebut algun tractament antiviral com entecavir, ritonavir, lamivudina, ribavirina i sofosbuvir. En aquests pacients els nivells basals de proteïnúria també van ser elevats (mediana 1.856 mg/dL), però en menor mesura que en els dos tipus anteriors. En canvi, aquest subgrup de pacients va ser el que va tenir una funció renal basal més reduïda, amb una mediana de filtrat glomerular de 29 mL/min/1,73m^2.

Com s'ha comentat, també es van incloure dos pacients amb GFS. Una era d'etiologia idiopàtica i l'altra associada amb una mutació en el gen LMX1B. En aquests pacients la proteïnúria basal va ser molt elevada, amb una mediana de 8.078 mg/24h. De la mateixa manera, els nivells d'albúmina sèrica basal també eren reduïts, i la funció renal també deteriorada. Tots els pacients havien rebut corticoteràpia prèvia.

L'únic cas inclòs amb una glomerulonefritis pauciimmune ràpidament progressiva va ser un home de 72 anys amb absència d'anticossos anti-citoplasma dels neutròfils (ANCA) i d'anticossos anti-membrana glomerular, que no havia respost al tractament amb corticoides i tenia una funció renal molt reduïda, amb un filtrat glomerular en el moment

basal de 7 mL/min/1,73m^2 i una creatinina sèrica basal de 7,26 mg/dL. Per aquest pacient no s'havia determinat la proteïnúria, pel que no disposem d'aquesta dada.

Resultats clínics d'efectivitat

En la majoria dels pacients amb NM i GCM es va observar algun grau de resposta, ja sigui completa o parcial, però en els pacients amb GMP i GFS la resposta va ser escassa. Com s'ha comentat, la majoria de pacients tractats havien rebut prèviament tractament immunosupressor abans de la primera sol·licitud de rituximab, el que indica que els pacients eren refractaris als tractaments aprovats per al tractament de la malaltia i/o corticodependents.

L'evidència disponible de l'ús de rituximab en aquestes glomerulopaties és variable i escassa, ja que es basa sobretot en els resultats de sèries de casos de pacients tractats. En el cas de la NM, alguns estudis observacionals petits han descrit el perfil d'efectivitat i seguretat del rituximab[25-27,80]. En un assaig clínic aleatoritzat de no inferioritat publicat l'any 2018, anomenat MENTOR, es van incloure 130 pacients amb NM i es va comparar l'ús de ciclosporina i rituximab per al seu tractament[41]. Els resultats de l'assaig van mostrar que el rituximab era no inferior a la ciclosporina en la inducció de remissió parcial o completa de la proteïnúria als 12 mesos de tractament, i era superior en el manteniment de la remissió de la proteïnúria als 24 mesos. En canvi, en l'assaig clínic aleatoritzat obert i controlat STARMEN van presentar resposta un nombre significativament major de pacients tractats amb un règim *Ponticelli* tradicional que els que van rebre un tractament seqüencial amb tacrolimús i rituximab[39]. És important tenir en compte que els pacients que havien rebut tractament previ amb corticoides, altres agents immunosupressors o qualsevol altre tractament biològic uns mesos abans de l'inici de l'assaig, i aquells que no havien respost mai al tractament immunosupressor es van excloure de l'assaig. Això està lluny de la realitat dels pacients amb NM tractats amb rituximab en la pràctica clínica. Els pacients inclosos en el nostre estudi tenien una exposició prèvia a immunosupressors major i, per tant, probablement una malaltia més greu, refractària i perllongada. Això suggereix que les dades disponibles dels assaigs

clínics realitzats poden no ser representatives en pacients amb malaltia greu i refractària com els tractats a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron. A més, tot i que els règims basats en ciclofosfamida normalment proporcionen un control ràpid de la malaltia, en la pràctica clínica sovint s'intenten evitar per la seva alta toxicitat a llarg termini. Alguns autors han proposat que aquesta toxicitat es podria disminuir utilitzant un tractament combinat amb ciclofosfamida i rituximab que permeti disminuir les dosis de ciclofosfamida[81].

En l'estudi 1 es va descriure una resposta parcial o completa després del tractament amb rituximab en la majoria de pacients amb NM (23,3 % i 26,7 %, respectivament) i, en un 50 %, la resposta es va mantenir durant tot el període de seguiment. En aquells en els quals no es va mantenir, la mitjana de temps des del tractament fins al nou brot va ser de dos anys. Es va observar una disminució significativa en la proteïnúria i en els nivells d'anticossos anti-PLA2R abans i després del tractament amb rituximab (6.000 mg/24 vs. 1.468,8 mg/24h; $p < 0,01$). Cal tenir en compte que un nombre important de pacients van rebre tractament immunosupressor concomitant i que, la majoria, van requerir tractament posterior, ja sigui per mantenir la resposta obtinguda amb rituximab o per tractar un nou brot. El tractament concomitant més freqüent en aquest grup de pacients va ser el tacrolimús seguit dels corticoides.

En l'assaig clínic STARMEN es va observar una disminució significativa en els nivells d'anticossos anti-PLA2R en ambdós grups de tractament i, en la majoria dels pacients, es va produir una resposta immunològica seguida d'una remissió clínica, fet que confirma la utilitat de la monitorització de nivells d'anticossos anti-PLA2R en aquests pacients[39]. Un altre assaig clínic va mostrar que la disminució dels nivells d'anticossos anti-PLA2R és un marcador d'eficàcia del rituximab que apareix abans que la disminució de la proteïnúria, pel que els autors suggereixen incloure'ls als criteris de remissió[38]. Actualment hi ha assaigs clínics en curs que avaluen l'ús de rituximab sol o en combinació amb altres medicaments immunosupressors en pacients amb NM (clinicaltrials.gov ID: NCT04743739, NCT05782933, NCT04154787, NCT03018535, NCT05679336, NCT01508468, NCT03949855, NCT03880643, NCT05914155, NCT00977977).

En el cas de la GCM, després del tractament amb rituximab es va observar una disminució significativa en els nivells de proteïnúria respecte els basals (6.000 mg/24h vs. 196,8 mg/24; $p < 0,013$), així com un augment significatiu dels nivells d'albúmina sèrica (2,9 mg/dL vs. 4 mg/dL; $p < 0,003$). Es va descriure una resposta completa o parcial en la majoria de pacients (56,5 % i 26,1 %, respectivament). En els pacients amb una resposta inicial que van presentar un nou brot durant un període de seguiment, la mediana de temps entre l'administració de rituximab i el nou brot va ser de 15 mesos. De la mateixa manera que amb els altres subgrups de pacients, cal tenir en compte que la majoria de pacients van rebre un o més tractaments immunosupressors concomitants, majoritàriament corticoides. Els resultats suggereixen que la necessitat de tractament immunosupressor va ser menor després d'haver rebut tractament amb rituximab, sobretot de corticoides.

En l'estudi 1 no es va observar resposta en cap dels tres pacients amb GFS que van rebre rituximab i tampoc hi va haver diferències en els nivells de proteïnúria. Tots van requerir tractament immunosupressor posterior.

Una revisió sistemàtica i metaanàlisi publicada per Hansrivijit et al l'any 2020 va incloure un total de 221 pacients adults amb GCM o GFS[82]. Els resultats van indicar que el rituximab es podria considerar un tractament addicional a la teràpia estàndard en aquests pacients. En un 53,6 % dels pacients amb GFS i un 80,3 % dels pacients amb GCM es va documentar una remissió de la malaltia, i un 47,3 % i un 35,9 % van presentar una recurrència, respectivament. Aquests resultats s'han d'interpretar tenint en compte un possible biaix de publicació.

Actualment hi ha en curs un assaig clínic en fase III aleatoritzat i controlat amb l'objectiu de comparar un tractament continuat amb dosis altes de prednisona (tractament estàndard) amb un tractament amb rituximab en 40 pacients amb GCM o GFS (clinicaltrials.gov ID: NCT03298698).

En la GMP, alguns estudis previs han descrit respostes parcials o completes, però amb una manca d'efectivitat del rituximab en aquells pacients amb glomerulopatia C3 associada al complement i en la malaltia per dipòsits densos[28]. Els resultats d'aquests estudis han sigut variables i encara és difícil poder extreure conclusions. No hi ha

resultats publicats disponibles d'assaigs clínics aleatoritzats que avaluïn l'eficàcia del rituximab en pacients amb GMP.

Els resultats obtinguts en l'estudi 1 mostren que la meitat dels pacients amb GMP mai van respondre a rituximab. No es van observar diferències estadísticament significatives entre els valors de proteïnúria basals i els de després del tractament amb rituximab, així com tampoc en els nivells de creatinina sèrica ni d'albúmina sèrica. Tot i així, en els pacients que sí que van presentar algun grau de resposta al rituximab, més de la meitat no van presentar nous brots durant el període de seguiment. La majoria de pacients tenien GMP secundària a infecció pel virus de l'hepatitis C, pel que van rebre tractament antiviral específic després del tractament amb rituximab quan aquests van començar a estar disponibles en la pràctica clínica. Això pot haver contribuït en el manteniment de la resposta terapèutica i la manca de nous brots durant el període de seguiment.

Finalment, en el pacient amb glomerulonefritis pauciimmune no es va observar resposta després del tractament amb rituximab, pel que, posteriorment, va requerir tractament amb plasmafèresi i ciclofosfamida, també amb mals resultats.

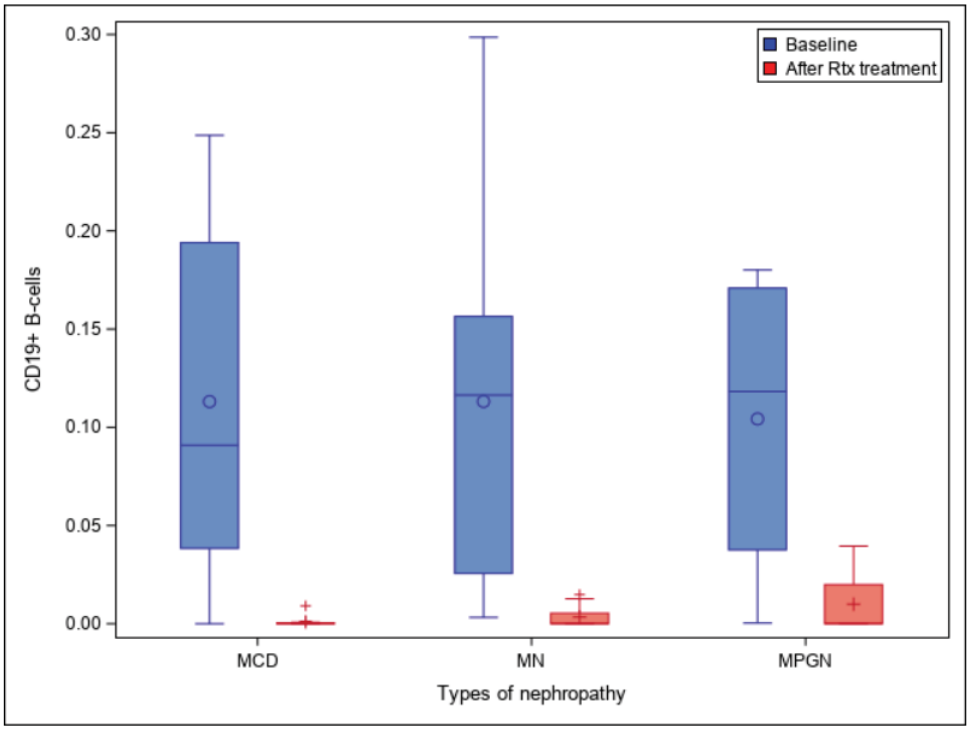
Cèl·lules B CD19-positives

Actualment, es desconeixen els biomarcadors d'eficàcia del tractament amb rituximab. L'antigen CD19 és una proteïna transmembrana que està present a la superfície de totes les línies de cèl·lules B en tots els seus estadis de maduració fins a la seva diferenciació en cèl·lules plasmàtiques. Per això, es considera un biomarcador de cèl·lules B circulants i s'ha utilitzat en el diagnòstic d'alguns tipus de limfomes de cèl·lules B[83]. També s'ha proposat el seu ús en la detecció de brots de glomerulonefritis i com a marcador de depleció de cèl·lules B i, possiblement, d'efectivitat del tractament amb rituximab[8].

Com s'ha comentat, en el nostre estudi l'anàlisi dels valors de cèl·lules B CD19-positives abans i després de rituximab només es va poder realitzar per aquells pacients tractats entre el 2015 i el 2017, atesa la manca de dades per als pacients d'anys anteriors al 2015. Entre aquests anys, un total de 31 pacients van rebre un o mes cicles de rituximab. Els resultats mostren diferències estadísticament significatives entre els valors basals de

cèl·lules B CD19-positives i els obtinguts després del tractament amb rituximab, amb un valor mitjà de 10,44 % (Interval de Confiança del 95 % (IC 95 %) 7,6 – 14,2) i 0,29 % (IC 95 % 0,008 – 1), respectivament (p < 0,0001).

Figura 1. Valors de cèl·lules B CD19-positives abans i després de rituximab per a cadascun dels tres tipus principals de nefropaties (NM, GCM i GMP).



MCD: minimal change disease; MN: membranous nephropathy; MPGN: membranoproliferative glomerulonephritis; Rtx: rituximab.

Malgrat que no tots els pacients del nostre estudi van respondre al tractament, tots van tenir una depleció de cèl·lules B CD19-positives. És interessant comentar, també, que quatre pacients no tenien cèl·lules B CD19-positives detectables en el moment basal, però van ser tractats igualment amb rituximab atesa la gravetat de la seva malaltia. Tots quatre van respondre de manera completa o parcial. Prèviament s'han descrit casos similars de pacients tractats amb rituximab malgrat l'absència de detecció de cèl·lules B circulants i que van presentar una bona resposta. Alguns autors suggereixen un possible rol de les cèl·lules T CD20-positives en la patogènia de la malaltia per canvis mínims[82], pel que es creu que rituximab podria tenir un efecte sobre aquestes cèl·lules i, per tant,

podria tenir un paper en el tractament dels pacients amb malaltia per canvis mínims refractària i/o corticodependent.

Un estudi publicat l'any 2019 per Fervenza et al. mostra que, després del tractament amb rituximab, el recompte de cèl·lules B CD19-positives es va mantenir baix als 12 mesos de seguiment. Els autors suggereixen un efecte perllongat del rituximab sobre les cèl·lules B circulants[41]. Tot i així, en tres estudis previs no es va observar cap relació entre els recomptes de cèl·lules B CD19-positives als 12 mesos amb la resposta a nivell de la proteïnúria[38,77,84]. A més, no disposem d'informació sobre els nivells de cèl·lules B CD19-positives d'altres assaigs clínics publicats[39,41].

L'existència d'anticossos anti-rituximab amb la capacitat de neutralitzar la citotoxicitat de cèl·lules B del rituximab podria comprometre la resposta clínica dels pacients tractament. Aquesta podria ser una explicació per aquells casos en els que hi ha una bona resposta inicial però una resposta progressivament pitjor en els cicles de rituximab posteriors. Alguns autors han suggerit que l'ús d'un anticòs anti-CD20 humà, com l'ofatumumab, podria ser una alternativa terapèutica per aquests pacients[85].

Resultats clínics de tolerabilitat

Els esdeveniments adversos identificats en el nostre estudi són similars al perfil de seguretat del tractament amb rituximab en pacients amb glomerulonefritis, ja descrit en els estudis observacionals publicats[25,27-29,78].

En el nostre estudi, un 46 % dels pacients van presentar algun esdeveniment advers. Les infeccions van ser l'esdeveniment advers més freqüent, amb una taxa més alta (27,9 %) de la que es va registrar en els assaigs clínics i metaanàlisis publicats[41,77-79,85]. Tot i així, cal recordar que la majoria dels pacients tractats amb rituximab inclosos en el nostre estudi tenien una malaltia greu amb una activitat elevada i, per tant, rebien altres tractaments immunosupressors de manera concomitant. Aquest fet pot haver tingut un impacte en la major taxa d'infeccions observades en els nostres pacients comparat amb els dels assaigs clínics.

Després de les infeccions, les reaccions relacionades amb la infusió del rituximab van ser els esdeveniments adversos més freqüents. Són una reacció adversa ja coneguda i associada al tractament amb rituximab. La majoria es van presentar en forma d'erupcions cutànies, edema d'úvula, rinorrea i disfonia durant la infusió. Dels pacients inclosos a l'assaig clínic MENTOR, un 71 % dels que van rebre tractament amb rituximab van tenir un esdeveniment advers durant el període de l'estudi, i un 25 % van tenir una reacció relacionada amb la infusió[41]. En el nostre estudi, aquest percentatge va ser del 18 %. Un dels pacients del nostre estudi va presentar una reacció similar després de la primera administració d'ofatumumab, un altre anticòs monoclonal amb activitat anti-CD20. Un total de cinc pacients (8,2 %) no van rebre més infusions de rituximab a causa d'un esdeveniment advers.

Resultats de la revisió bibliogràfica

En una cerca a PubMed es van identificar trenta-set estudis observacionals publicats entre l'any 2003 i l'any 2023 amb pacients amb diferents tipus de nefropaties tractats amb rituximab. Vint-i-dos van ser estudis de disseny prospectiu i quinze de disseny retrospectiu. La meitat dels estudis (19; 51,4 %) van incloure només pacients amb NM idiopàtica. Setze (43,2 %) estudis van incloure pacients amb GCM i/o pacients amb GFS i, la resta, una combinació de diferents nefropaties. Només en dos estudis es va incloure pacients amb GMP. En el 94,6 % dels estudis el nombre de pacients inclosos va ser inferior a 50. L'estudi en que es va incloure més pacients (n=116) va ser publicat l'any 2019 per Colliou et al. És un estudi multicèntric retrospectiu que descriu l'ús de rituximab en pacients amb una edat igual o superior a 60 anys amb diagnòstic confirmat per biòpsia de GCM o GFS i síndrome nefròtica. En la majoria d'estudis els resultats clínics es van descriure classificats en remissió completa, remissió parcial o manca de resposta, però les definicions de resposta van ser variables. En la taula 1 es recullen les principals característiques i resultats dels estudis.

Taula 1. Característiques i resultats principals dels estudis observacionals amb rituximab i glomerulonefritis publicats prèviament

Reference, year, study design	Type of GN, n	Study and patient characteristics	Variables	Main results
Ruggenenti et al. 2003 [86] **Prospective cohort**	Idiopathic MN N = 8	Inclusion criteria: patients with biopsy-proven idiopathic MN, creatinine clearance > 20 ml/min per 1.73 m2 and persistent urinary protein excretion rate > 3.5 g/24 h for at least 6 months, who were on full-dose ACEI, and who had no remissions from disease onset Female: 5 (62.5%) Age: 52.8 ± 19.6 (mean ± SD) yr. Follow-up: 12 months Rituximab dose: 4 weekly doses of 375 mg/m^2.	**Primary outcome:** proteinuria at baseline, weekly during the treatment period, and every 4 weeks from week 4 to 12 months. - CR: proteinuria ≤ 1 g/24h - PR: proteinuria ≤ 3 g/24h Secondary outcomes: change from baseline in albuminuria, albumin fractional clearance, serum albumin, serum cholesterol, CD20 B-cells, concentrations of IgG, IgA, and IgM, and adverse events.	**CR:** 2 (25%) **PR:** 4 (50%) **NR:** 2 (25%) At month 12, proteinuria and albumin fractional clearance decreased by 66% and 76%, respectively, and serum albumin increased by 41% versus basal Proteinuria reduction was also paralleled by a progressive and significant decline in body weight that reflected an amelioration of edema in all patients. CD20 B-cells decreased to undetectable numbers after the 1st dose and remained below normal ranges up to the study end. No significant changes in total white blood cell and platelet counts, or in serum concentrations of IgG, IgA, and IgM. Adverse events: transient and infusion-related. Occurred only during the first administration.
Cravedi et al. 2007 [87] **Prospective** **Matched-cohort study**	Idiopathic MN N = 36 [B-cell driven treatment: n=12 Standard protocol: n=24]	Inclusion criteria: biopsy-proven idiopathic MN, creatinine clearance > 20 ml/min per 1.73 m^2, persistent urinary protein excretion rate ≥ 3.5 g/24 h for ≥ 6 months of ACEI, no previous remissions or treatment with steroids or immunosuppressive drugs during the past year, and no circulating hepatitis B surface antigens or anti– hepatitis B core antibodies. Female: - B-cell driven: 4 (33.3%). - Standard protocol: 8 (33.3%). Age: - B-cell driven: 57 ± 13 (mean ± SD) yr.	**Primary outcome**: change in proteinuria and clinical outcome. - CR: proteinuria < 0.3 g/24h in at least 2 consecutive evaluations and stable or decreasing serum creatinine. - PR: proteinuria < 3g/24h combined with a reduction > 50% vs. baseline in at least two consecutive evaluations and stable or decreasing serum creatinine. No response: proteinuria ≥ 3.5g/24h throughout the whole study period and/or increasing serum creatinine.	A similar proportion of patients and reference patients achieved **CR** (n = 2 [17%] vs. 2 [8%]) or **PR** (n = 6 [50%] vs. 14 [58%]) remission. The proportion of **NR** (n = 4 [33%] vs. 8 [33%]) was the same in the 2 groups. Proteinuria progressively and similarly decreased in both groups B cells decreased to undetectable numbers by week 1 and remained below normal ranges up to study end in both groups. Infusion reactions: - B-cell driven group: n = 1 - Standard protocol group: n = 4 All recovered with transient treatment withdrawal and did not experience recurrence after treatment reexposure.

		- Standard protocol: 55 ± 15 (mean ± SD) yr. Follow-up: 12 months. Rituximab dose: - B-cell driven: initial single dose of 375 mg/m^2 and subject to B-cell counts after. - Standard protocol: 375 mg/m^2 per week for 4 weeks.	Secondary outcomes: B cell count, serum creatinine, blood pressure, serum albumin, serum cholesterol, and safety.	
Fervenza et al. 2008 [88] **Prospective cohort**	Idiopathic MN N = 15	Inclusion criteria: patients with idiopathic MN. Female: 2 (13.3%) Age: 47 ± 8 (mean ± SD) yr. Follow-up: 12 months. Rituximab dose: 1,000 mg days 1 and 15	**Primary outcome:** clinical outcomes. - CR: proteinuria < 0.3 g/24h. - PR: proteinuria < 50% peak value and < 3 g/24h. Secondary outcomes: serum albumin levels, creatinine clearance, IgG, IgM and IgA levels, CD19-positive B-cells, and adverse events.	**CR:** 2 (13.3%) **PR:** 6 (40%) The mean drop in proteinuria from baseline to 12 months was 6.2 ± 4.8 g or a 48% reduction (P = 0.0003). Progressive and significant increase in serum albumin levels from 2.3 ± 0.6 g/100mL at baseline to 3.5 ± 0.8 g/100mL at 12 months, respectively, representing a 53% increase over basal levels. Significant changes in serum IgG and IgM levels with baseline IgG levels increasing and IgM levels falling at 12 months while serum IgA levels remained relatively stable. The serum creatinine concentrations at baseline and at 12 months were similar. No significant changes in 24 h creatinine clearances obtained at baseline versus at 12 months. Initial CD19-positive B-cell depletion was seen in all patients. No association was seen between baseline proteinuria and changes in CD19-postive B-cell depletion at 6 months (r = 0.244; p = not significant) and 12 months (r = 0.231; P = not significant). The adverse events observed were mainly infusion-related reactions and none were serious.
Fernandez-Fresnedo et al. 2009 [89] **Retrospective case series**	FSGS N = 8	Inclusion criteria: biopsy-proven FSGS, nephrotic syndrome resistant to glucocorticoids and other IS, absence of concomitant infections, comorbid conditions or systemic diseases that could have a pathogenic relationship with nephrotic syndrome, and documented	**Primary outcome:** proteinuria reduction from baseline. The following parameters were recorded at baseline and every 3 – 6 months: blood pressure, body weight, complete blood counts, electrolytes and serum biochemistry profile, creatinine clearance and proteinuria.	Rituximab failed to resolve nephrotic syndrome in most of the patients. Non-significant reduction of proteinuria from 14.0 ± 4.4 (mean ± SD) g/24h at baseline to 10.5 ± 4.9 (mean ± SD) g/24h at end of follow-up. Only 2 patients experienced a sustained improvement after rituximab. CD20-positive B-cells decreased to undetectable numbers after the first course of rituximab in all the patients. No differences were observed in

		rituximab treatment and regular follow-up after rituximab infusions. Female: 1 (12.5%) Age: 31 ± 14 (mean ± SD) yr. Follow-up: mean 16.4 (range 12 – 24) months. Rituximab dose: 4 weekly doses of 375 mg/m^2 (additional doses were administered on the bases of proteinuria increase in 3 patients).	B-cell flow cytometry was performed after every rituximab treatment.	CD20-positive cell counts among patients with a positive response to rituximab.
Segarra et al. 2009 [90] **Prospective cohort**	Idiopathic MN N = 13	Inclusion criteria: patients with idiopathic MN with evidence of long-term dependence on treatment with either cyclosporine or tacrolimus and GFR higher than 60 ml/min. Female: 2 (15.4%) Age: 46.2 ± 12.9 (mean ± SD) yr. Follow-up: mean 35 months (range, 31 – 54). Rituximab dose: 4 weekly doses of 375 mg/m^2.	**Primary outcome:** percentage of patients who achieved treatment withdrawal with no evidence of relapse and the percentage of patients who maintained complete or partial remission 30 months after treatment withdrawal. - CR: not defined - PR: not defined Secondary outcomes: CD19-positive cells, serum IgG levels, blood pressure, eGFR, urinary sodium excretion, and adverse events.	Six months after rituximab, tacrolimus, cyclosporine, MMF, and steroids could all be withdrawn in all patients with no evidence of relapse. At 12 months, all patients remained in **CR** (n = 4) or **PR** (n = 9). Three patients suffered a relapse of nephrotic proteinuria 19, 23, and 28 months, respectively after their first course of rituximab and were treated with a second course of rituximab. CD19-positive cells decreased to undetectable levels after the first dose of rituximab in all patients and remained undetectable for an average of 7 months (range, 6 to 11). Serum IgG levels remained unaltered. All patients completed the rituximab treatment period with no evidence of side effects. No opportunistic infection or other adverse events related to persistent immunosuppression were observed throughout the whole follow-up.
El-Zoghby et al. 2009 [91] **Retrospective case series**	Idiopathic MN N = 8	Inclusion criteria: patients who received rituximab for the treatment of recurrent MN and who had follow-up of at least 1 year. Female: n = 1 (12.5%). Age: 52.5 ± 11.5 (mean ± SD) yr. Follow-up: 12 months Rituximab dose: 1,000 mg days 1 and 15.	**Primary outcome**: change in proteinuria from baseline. - CR: reduction in proteinuria to < 250 mg/24h. - PR: reduction in proteinuria > 50% of the baseline level. - NR: increase, no change or a reduction in proteinuria of < 50% from baseline.	Beyond 4 months, proteinuria declined progressively in all eight patients.Progressive increase in the percent of patients achieving a partial or complete remission over the first 24 months following therapy. **24 months (n = 7):** - **CR:** ~ 49% - **PR:** ~ 36% - **NR:** ~ 15%
Fervenza et al. 2010 [77] **Prospective cohort**	Idiopathic MN N = 20	Inclusion criteria: Biopsy-proven MN; creatinine clearance ≥ 30 ml/min per 1.73 m2; and persistent proteinuria > 5 g/24 h despite treatment with an ACEI, and/or ARB	**Primary outcome:** change in proteinuria from baseline to 24 months. - CR: proteinuria ≤ 0.3 g/24h	18 patients completed 24 months of follow-up. - **CR** at 24 mo: 4 (22.2%) - **PR** at 24 mo: 13 (72.2%) - **LR** at 24 mo: 1 (0.6%)

		at maximal tolerated dose for at least 4 months. Female: 3 (15.0%) Age: 48 ± 13 (mean ± SD) yr. Follow-up: 24 months Rituximab dose: 4 weekly doses of 375 mg/m^2.	- PR: proteinuria ≤ 3.5 g/24h and a > 50% reduction in peak proteinuria and serum albumin > 3 g/dl - LR: > 50% reduction in proteinuria but > 3.5 g/24h - NR: < 50% reduction in peak proteïnúria Secondary outcomes: change in serum albumin levels, creatinine clearance, serum cholesterol and triglyceride levels, serum IgG, IgM, and IgA levels from baseline to 24 months, and adverse events.	**Relapse:** n = 1 Proteinuria decreased from a baseline of 11.9 ± 4.9 g/24 h (mean ± SD) to 4.2 ± 3.8 g/24 h at 12 months, and 2.0 ± 1.7 g/24 h at 24 months (p < 0.001). The reduction in proteinuria was paralleled by a progressive and significant increase in serum albumin levels from 2.7 ± 0.6 (mean ± SD) g/dl at baseline to 3.7 ± 0.4 g/dl at 12 months, and 4.0 ± 0.5 at 24 months. Creatinine clearance increased from 72.4 ± 33 (mean ± SD) ml/min per 1.73 m2 at baseline to 88.4 ± 31.5 ml/min per 1.73 m2 at 24 months (p = 0.02). Total serum cholesterol and triglyceride levels decreased progressively (P < 0.05). There were significant changes in serum IgG and IgM levels, with baseline IgG levels increasing toward the normal range and IgM levels decreasing at 12 months and later. Serum IgA levels remained stable over the 24-month period. The adverse events were mainly infusion-related reactions, and none were serious. Initial CD19+ B-cell depletion was seen in all patients. At 3 months, CD19+ B-cells started to recover, although at 6 months, most patients still had counts below the reference range. There was no significant correlation between baseline CD19+ B-cell counts and change in proteinuria at 12 or 24 months or between baseline CD 19+ B-cell counts and time-to-response.
Beck et al. 2011 [92] **Prospective cohort**	Idiopathic MN N = 35	Inclusion criteria: biopsy-proven idiopathic MN. Female: 5 (14.3%) Age: 47 ± 10 (mean ± SD) yr. Follow-up: 24 months. Rituximab dose: 4 weekly doses of 375 mg/m^2.	**Primary outcome**: baseline and 12-month anti PLA2R levels. **Clinical outcomes:** - CR: proteinuria < 0.3 g/24h - PR: proteinuria ≤ 3.5 g/24h and > 50% reduction from baseline. - LR: > 50% reduction from baseline proteinuria but not achieving ≤ 3.5 g/24h. - NR: < 50% reduction from baseline proteinuria.	Those who demonstrated immunologic response had a better clinical response: 59% and 88% attained **CR** or **PR** by 12 and 24 months, respectively, compared with 0% and 33% among those with persistent anti-PLA2R levels. Changes in antibody levels preceded changes in proteinuria. One subject who relapsed during follow-up had a concomitant return of anti-PLA2R.

Cravedi et al. 2011 [93] **Prospective** **Matched-cohort study**	Idiopathic MN N = 22 Patients n =11 Reference patients n =11	Inclusion criteria: biopsy-proven idiopathic MN, with a 24-hour proteinuria persistently > 3.5 g with at least 6 months' therapy with ACEI or ARB and a creatinine clearance > 20 ml/min/1.73 m^2. Female (total): 2 (10.0%) Age (patients): 48.6 ± 13.9 (mean ± SD) yr. Age (reference patients): 50.1± 12.3 (mean ± SD) yr. Follow-up: 24 months Rituximab dose: 4 weekly doses of 375 mg/m^2.	**Primary outcome:** 24h proteinuria. Clinical outcomes: - CR: proteinuria < 0.3 g/24h in at least 2 consecutive evaluations. - PR: proteinuria < 3.5 g/24h and decreased by > 50% vs. baseline in at least 2 consecutive evaluations. - NR: patients not fulfilling the above criteria. - Relapse: proteinuria ≥ 3.5 g/24h after a period of partial or complete remission. Secondary outcomes: serum albumin, serum cholesterol, blood pressure, serum creatinine, circulating CD20-positive cells, and adverse events.	At 12 and 24 months, 24h proteinuria significantly decreased at each time point vs. baseline (50.2 ± 25.1% and 60.9 ± 17.4% reduction in patients and 52.7 ± 31.5% and 69.4 ± 40.4% in reference patients, respectively). **CR:** patients n = 2; reference patients n = 3 **PR:** patients n = 5; reference patients n = 5 Reduction of proteinuria was paralleled by an increase in serum albumin and reduction in serum cholesterol levels. **Relapse:** n = 2 at 10 and 15 months. In all subjects, circulating CD20-positive cells were fully cleared immediately after the first administration of rituximab and progressively recovered towards normal ranges over 6–9 months. Rituximab treatment was well tolerated in all subjects. There were 2 infusion-related transient events. No infectious complications were observed.
Michel et al. 2011 [94] **Retrospective cohort**	Idiopathic MN N = 28	Inclusion criteria: patients with idiopathic MN and nephrotic syndrome treated with ACEI or ARB. Female: 6 (21.4%) Age: median 44.4 (range 18.5 – 82.4) yr. Follow-up: median 11.9 months (range 6 – 50). Rituximab dose: - 375 mg/m^2 weekly x 2 (n = 11) - 375 mg/m^2 weekly x 3 (n = 3) - 375 mg/m^2 weekly x 4 (n = 13) - 1,000 mg days 1 and 15 (n = 1)	**Primary outcome**: patient response to treatment (including serum creatinine, serum albumin and proteinuria rates at 3, 6, and 12 months). - CR: proteinuria < 0.5 g/24h or protein/creatinine ratio < 50 mg/mg) with stable renal function. - PR: proteinuria < 3.5 g/24h or protein/creatinine ratio < 3,500 mg/mg, reduction in proteinuria > 50% and proteinuria ≥ 0.5 g/24h or protein/creatinine ratio ≥ 500 mg/mg with stable renal function. - LR: reduction of > 50% of the basal level of proteinuria and proteinuria > 3.5 g/24h or protein/creatinine ratio > 3,500 mg/mg with stable renal function.	**6 months after rituximab** (overall remission rate 60.7%): - **CR:** 2 (7.2%) - **PR:** 12 (42.9%) **12 months after rituximab** (overall remission rate 82.6%) (n = 23): - **CR:** 6 (26.1%) - **PR:** 13 (56.5%) In 10 patients, B-cell depletion was complete 1 month after rituximab infusion (CD19-positive cells < 1%), while data were lacking for the 18 other patients.

Hoxha et al. 2011 [95] **Prospective case series**	MCD N = 6	Inclusion criteria: IS-dependent MCD. Female: not reported. Age: not reported. Follow-up: 17.2 ± 4.8 (mean ± SD) months. Rituximab dose: single dose of 375 mg/m^2. An additional dose of RTX was administered depending on B-cell count and proteinuria.	**Primary outcome:** change in proteinuria and clinical outcomes. - CR: not defined - PR: not defined Other outcomes: B-cell depletion and safety.	At end of study: - **CR:** 5 (83.3%) - **PR:** 1 (16.7%) **Relapse** 3/6 (50%) – all were successfully treated with rituximab. 100% B-cell depletion. No serious adverse events reported.
Sugiura et al. 2011 [96] **Prospective cohort**	MCD n= 10 FSGS n = 4 Idiopathic MN n = 4 MPGN n= 1 IgAN n = 5 Total N = 24	Inclusion criteria: patients with diagnosis of primary glomerular disease with presence/absence of current/previous history of treatment with glucocorticoids and/or conventional IS, and no history of rituximab treatment. Female: 10 (41.7%) Age: 37.8 ± 10.9 (mean ± SD) yr. Follow-up: 6 months. Rituximab dose: single dose of 375 mg/m^2 (maximum 500 mg).	**Primary outcome:** change in proteinuria, serum albumin and serum creatinine at 6 months compared to baseline. Other outcomes: B-cell depletion and safety.	**At 6 months:** - MCD – proteinuria: 3.8 ± 4.1 (mean ± SD) g/24h before vs. 0.42 ± 1.2 g/24h after rituximab. - FSGS – proteinuria: 5.2 ± 2.4 g/24h before vs. 2.3 ± 2.8 g/24h after rituximab. - MN – proteinuria 2.3 ± 2.8 g/24h before vs. 2.9 ± 3.2 g/24h after rituximab. - MPGN - proteinuria: 9.8 g/24h before vs. 1.8 g/24h after rituximab. - IgAN – proteinuria: 1.0 ± 0.8 g/24h before vs. 0.9 ± 0.8 g/24h after rituximab. The results of comparison revealed no significant differences in the serum Cr levels between baseline and 6 months after rituximab administration. 100% B-cell depletion. Serious adverse events: cutaneous eruption (7.1%).
Ruggenenti et al. 2012 [97] **Prospective cohort**	Idiopathic MN N = 100	Inclusion criteria: patients with persistent nephrotic syndrome. Female: 28 (28.0%). Age: 51.5 ± 5.9 (mean ± SD) yr. Follow-up: median 29 months (range, 6 – 121). Rituximab dose: 4 doses of 375 mg/m^2.	**Primary outcome:** change in proteinuria over time. - CR: proteinuria < 0.3 g/24h in at least 2 consecutive visits. - PR: proteinuria 3.0 g/24h with at least > 50% reduction versus baseline in at least 2 consecutive visits. - NR: patients not fulfilling the above criteria. - Relapse: increase of 24h proteinuria to ≥ 3.5 g after a period of partial or complete remission.	Over a median follow-up of 29 months after rituximab administration, 65 patients achieved CR or PR. Remission was achieved over a median of 7.1 months (IQR, 3.2–12.0). - **CR:** 27 (27%) - **PR:** 20 (20%) 18/65 patients achieving CR or PR had a relapse of proteinuria at a median of 42 months after rituximab administration. All the 24 patients who were alive and free of dialysis after at least 4 years of follow-up achieved complete or partial remission. There was a progressive and significant increase in serum albumin concentration ($p < 0.0001$) and a progressive decrease in serum

			Secondary outcomes: eGFR, serum albumin, albumin fractional clearance, circulating B cells, and adverse events.	cholesterol ($p < 0.0001$) levels that approximated normal ranges starting from month 6 after rituximab administration. eGFR significantly increased by 13.2±19.6 ml/min per 1.73 m2 in those achieving complete remission ($p = 0.021$), slightly improved in those with partial remission, and decreased by 3.8±11.1 ml/min per 1.73 m2 in those without remission. Circulating B cells decreased to undetectable numbers by the day after the first rituximab infusion. Transient, nonserious adverse events were observed during rituximab administration in 28 patients.
Kong et al. 2013 [98] **Retrospective cohort study**	Idiopathic MN n = 11 MCD n = 7 FSGS n = 4 MPGN n = 2 Total N = 24	Inclusion criteria: biopsy-proven GN treated with rituximab. Female: 11 (45.8%) Age: 47.3 ± 18.9 (mean ± SD) yr. Follow-up: median 31.5 months (IQR 15 – 44) Rituximab dose: at clinical discretion.	**Primary outcome:** patient response to treatment. - CR: urine protein/creatinine ratio < 30 mg/mmol and serum albumin ≥ 35 g/L. - PR: urine protein/creatinine ratio 30 – 300 mg/mmol with > 50% reduction from baseline and serum albumin ≥ 30 g/L. - NR: persistent urine protein/creatinine ratio > 300 mg/mmol and serum albumin < 35 g/L. - Relapse: urine protein/creatinine ratio > 30 mg/mmol occurring after complete or partial remission. Secondary outcomes: steroid treatment discontinuation, CD20 counts, and adverse events.	19/24 (79.2%) patients achieved either a **CR or PR**. The mean eGFR of idiopathic MN group progressively deteriorated over 36 months. Disease recurrence for patients with multiple relapses before rituximab decreased from 37.0 to 19.6 events per 1,000 patient-months. All patients with concomitant steroid treatment managed to discontinue or to achieve > 50% reduction in steroid dose after 3 months. 14 patients (58.3 %) had a CD20 count measured post-rituximab. Single-dose regimen induced complete B-cell depletion in 9 patients (90 %) compared to 4 patients on multiple doses (100 %, $p = 0.5$). 15/24 (62.5 %) tolerated rituximab. 9 (37.5%) patients had infusion reactions.
Busch et al. 2013 [99] **Prospective cohort**	Idiopathic MN N = 14	Inclusion criteria: recurrent or therapy-refractory nephrotic syndrome due to biopsy-proven idiopathic MN. Female: 4 (28.6%) Age: median 51 (IQR 26 – 69) yr. Follow-up: median 3 years (IQR 1 – 6) Rituximab dose: 4 doses of 375 mg/m^2 on days 0, 30, 60, 90.	**Primary outcome:** proportion of patients with complete remission. - CR: proteinuria ≤ 0.3 g/24h. - PR: proteinuria ≤ 3.5 g/24h and a > 50% reduction in peak proteinuria and serum albumin > 3 g/dl. - NR: any other findings. Secondary outcomes: safety.	**4 weeks after the second course of rituximab:** - **CR:** 0 (0%) - **PR:** 6 (42.9%) - **NR:** 8 (57.1%) **3 months after the end of treatment:** - **CR:** 2 (14.3%) - **PR:** 7 (50%) - **NR:** 5 (35.7%) Two **relapses** occurred during follow-up.

				None of the patients had any severe adverse events which certainly could be related to rituximab with the exception of 1 patient who suffered from an infection of a central venous catheter following the first administration.
Munyentwali et al. 2013 [100] **Retrospective case series**	MCD N = 17	Inclusion criteria: patients with relapsed MCD treated with rituximab. Female: 4 (23.5%). Age: mean 29.4 (range 18.5 – 65) yr. Follow-up: median 29.5 (range 5.1 – 82) months. Rituximab dose: - 1 dose of 375 mg/m^2: n = 1 - 2 doses of 375 mg/m^2: n = 7 - 3 doses of 375 mg/m^2: n = 4 - 4 doses of 375 mg/m^2: n = 3 - 2 fixed doses of 1,000 mg on days 1 and 15: n = 2	**Primary outcome:** number of relapses before and after rituximab and reduction of immunosuppressive treatment. Secondary outcomes: CD19-positive B-cell level, safety.	After the first course of rituximab, 11 patients (65%) did not relapse after a mean follow-up of 26.7 months (range 5 – 82). Four of them received a second course of rituximab because of CD19 cell recovery. Six patients (**relapse rate:** 39%) had at least one relapse of nephrotic syndrome after the first administration, after a mean time of 11.4 months (range 4.8 – 16.3). Relapses usually occurred in the setting of B-cell recovery. **Reduction of relapse rate per year**: from 1.32 ± 0.85 (mean ± SD) before to 0.16 ± 0.21 (mean ± SD) after rituximab ($p < 0.05$). At 1-year follow-up, prednisone was reduced from 40 mg/day (range 10 – 70) day to 5.2 mg/day (range 0 – 30), and other IS treatments were stopped in 10/13 patients. Glucocorticoids and all IS were withdrawn in 9/11 patients who did not relapse after 1 rituximab course. Tolerability of rituximab infusions was excellent, and no complications such as infectious episodes were observed during follow-up.
Guitard et al. 2014 [101] **Retrospective cohort**	MCD N = 41	Inclusion criteria: patients with a diagnosis of MCD who had received rituximab after the age of 15 years. Female: 11 (27.5%) Age: median 26 (range 15 – 83) yr. Follow-up: median 39 (range 6 – 71) months. Rituximab dose: - 1,000 mg on days 1 and 15: n=21 - 1 single dose of 1,000 mg: n = 1 - 2 doses of 375 mg/m^2: n = 5 - 3 doses of 375 mg/m^2: n = 2 - 4 doses of 375 mg/m^2: n = 12	**Primary outcome:** clinical outcomes. - CR: normal urine protein/creatinine ratio (uPr/Cr < 0.3 g/g) and/or a negative urine dipstick for protein for at least 3 days. - PR: urine protein/creatinine ratio 0.3 – 3 g/g and a normal albumin plasma level. - Complete clinical response: CR and withdrawal of all IS. - Partial clinical response: CR and withdrawal of at least one IS. - Other cases: failure of rituximab. Other outcomes: - B-cell recovery: CD19-positive B-cell count of > 1mm^3. - Safety.	**Early outcome:** - **Overall clinical response:** 25 (61%) - **Partial clinical response:** 7 (17%) - **NR:** 9 (22%) **Long-term outcomes (end of follow-up):** - **CR:** 25 (60.9%) - **PR:** 7 (17.1%) - **Relapse:** 18 (relapse rate: 56%) after a median time of 18 months (range 3 – 36). CD19-positive B-cell recovery preceded a relapse in 16 (89%) patients. No severe adverse events occurred after rituximab. Two patients had mild dyspnea after infusion but no further complications. One patient had transient thoracic pain with mildly elevated troponin levels during the first infusion. Two patients developed urinary tract infections but did not require hospitalization.

Bruchfeld et al. 2014 [102] **Retrospective cohort**	MCD N = 16	Inclusion criteria: patients with biopsy-proven MCD treated with rituximab. Female: 9 (56.3%) Age: 40.1 ± 16.8 (mean ± SD) yr. Follow-up: median 44 months (range 12 – 17). Rituximab dose: total dose range from 1,000 to 2,800 mg divided in 2 or 4 doses given together with glucocorticoids.	**Primary outcome:** clinical response. - CR: normalized plasma albumin and total reduction of proteinuria. - PR: > 50% reduction of proteinuria from baseline.	**Initial CR or PR:** 93.8%. Mean time for established remission: 1.4 months (range 0.5 – 2). **CR or PR at end of follow-up:** 50% **Relapse at end of follow-up:** 43.8%.
Ruggenenti et al. 2015 [103] **Prospective cohort**	MN N = 132 [Idiopathic: n = 126; Secondary: n = 6]	Inclusion criteria: biopsy-proven MN. Female: 32 (24.3%) Age: 55.7 ± 15.4 (mean ± SD) yr. Follow-up: median 30.8 (IQR 6.0 – 145.4) months. Rituximab dose: 4 doses of 375 mg/m^2.	**Primary outcome:** combined endpoint of CR or PR. - CR: proteinuria < 0.3 g/24h. - PR: proteinuria < 3 g/24h with > 50% reduction vs. baseline. Secondary outcomes: - CR considered as a single end point. - Relapse of the nephrotic syndrome (proteinuria increase to ≥ 3.5 g/24h in patients with previous complete or partial remission. - Depletion of circulating anti-PLA2R antibodies after rituximab. - Changes over time in 24h proteinuria and in serum albumin and anti-PLA2R antibody levels.	**Combined endpoint:** 84 (63.6%). **CR:** 43 (32.6%). Patients with CR or PR had a lower serum creatinine level and less severe nephrotic syndrome at baseline than non-responders. Treatment effect did not appreciably differ between patients with or without detectable circulating anti-PLA2R antibodies.
Rocatello et al. 2016 [104] **Prospective cohort**	Idiopathic MN N = 17	Inclusion criteria: biopsy-proven MN, creatinine clearance ≥ 30 mL/min/1.73 m^2 and persistent proteinuria > 3.5 g/24h despite maximal tolerated ARB for at least 4 months. Female: 6 (35.3%) Age: mean 67 (range 29 – 86) yr. Follow-up: mean 36 months. Rituximab dose: 4 doses of 375 mg/m^2.	**Primary outcome:** clinical outcome - CR: proteinuria ≤ 0.3 g/24h. - PR: proteinuria ≤ 3.5 g/24h with > 50% reduction in peak proteinuria and serum albumin > 3 g/dl. - NR: < 50% reduction in peak proteinuria. Secondary outcomes: CD20-positive cells and CD19-positive cells.	**At 6 months:** - **CR:** 7 (41.2%) - **PR:** 4 (23.6%) - **NR:** 6 (35.2%) **At the last visit (36 months):** - **CR:** 13 (76.4%) - **PR:** 1 (0.6%) - **NR:** 3 (17.6%) Initial CD20 B-cell complete depletion was seen in all patients after rituximab. Overall, CD20 B-cells recovered within 12 months [median time to re-population: 12 months (range 6–14)].
Fiorentino et al. 2016 [105]	Idiopathic MN N = 38	Inclusion criteria: biopsy-proven idiopathic MN, nephrotic syndrome characterized by	**Primary outcome:** achievement of CR or PR. - CR: proteinuria < 0.5g/24h in at least 2 consecutive visits.	**CR:** 15 (39.5%) **PR:** 14 (36.8%). **Composite outcome:** 29 (76.3%).

Prospective cohort	[First-line therapy: n = 13 Second-line therapy: n = 25]	persistent daily proteinuria > 3.5 g/24h, hypoalbuminemia and peripheral edema. Female: 15 (39.5%). Age: first-line therapy 56.8 ± 15.4 (mean ± SD) yr.; second-line therapy 55.4 ± 19.3 (mean ± SD) yr. Follow-up: 15 months. Rituximab dose: 4 doses of 375 mg/m^2.	- PR: proteinuria < 3g/24h or > 50% reduction vs. baseline. - Composite outcome: presence of at least one of the two events (PR or CR). Secondary outcomes: eGFR, serum albumin, renal function, circulating CD19-positive B cells, anti-PLA2R antibody levels, and adverse events.	**NR:** 9 (23.7%). Significant difference in renal function between patients who achieved CR or PR and non-responders (mean eGFR 74.4 versus 42.1 mL/min/1.73 m^2; p = 0.02). Anti-PLA2R antibody evaluation was available in 18 patients. 14 patients had high levels of antibodies before the treatment. 10 of these patients experienced a reduction of anti-PLA2R Ab titer. No serious reactions during the infusions were noted. One patient had H1N1 viral infection with serious respiratory involvement that caused a delay in completing the entire course of treatment.
Ren et al. 2016 [106] **Prospective cohort**	FSGS n = 6 MCD n = 9 Total N = 15	Inclusion criteria: patients with biopsy-proven MCD or FSGS with nephrotic syndrome, failed prior IS treatment, and eGFR > 60 ml/min. Female: 6 (40%) Age: median 25 (range 16 – 54) yr. Follow-up: median 8 (range 3 – 36) months. Rituximab dose: 4 doses of 375 mg/m^2.	**Primary outcome:** percentage of patients who achieved treatment withdrawal with no evidence of relapse and the percentage of patients who maintained complete or partial remission after treatment withdrawal. Secondary outcomes: monthly changes in protein and number of patients with CR or PR. - CR: proteinuria < 0.3 g/24h. - PR: proteinuria < 3.5 g/24h and a < 50% reduction in peak proteinuria. - NR: < 50% reduction in peak proteinuria. Any patients who achieved CR or PR was regarded as treatment success.	**Treatment withdrawal:** After rituximab, 5 patients stopped using glucocorticoids and IS for 6 months. The median maintenance glucocorticoid dose decreased from 25.7 mg/24h to 5.56 mg/24h. **Clinical outcomes:** At 3 months (n = 15): - **CR:** 13 (86.7%) - **PR:** 2 (13.3%) The mean decrease in proteinuria from baseline to 3 months was 0.22 g/24h (reduction of 85.8%). At 12 months (n = 4): 2 relapses at months 8 and 10. **Relapses** decreased by 30-fold during the year of follow-up compared with the year preceding rituximab treatment. No serious treatment-related adverse events were observed during follow-up.
Papakrivopoulou et al. 2016 [107] **Prospective cohort**	MCD N = 15	Inclusion criteria: patients with biopsy-proven MCD with frequently relapsing or steroid-dependent disease with maintenance IS with a CNI in remission of nephrotic syndrome (proteinuria < 3.5 g/24h) and no previous treatment with rituximab.	**Primary outcome:** effectivity and safety of a standard dose of rituximab in maintaining remission, reducing relapse frequency and withdrawing IS. Other outcomes: B-cell depletion and safety.	Median time of steroid-free remission was 25 (range 4 – 34) months. Patients that received 2 doses 6 months apart remained in steroid-free remission after a median of 17 (range 4 – 31) months. Overall, 39 relapses occurred in the year prior to rituximab treatment, compared with 7 during the follow-up period after rituximab.

		Female: 6 (40%) Age: median 27 (range 18–45) yr. Follow-up: 20 ± 14 (mean ± SD) months. Rituximab dose: - 2 doses of 1,000 mg at an interval of 6 months: n = 12 - 1 dose of 1,000 mg: n = 3		**Relapse frequency** (number per patient per year) decreased from 2.6 ± 0.28 (mean ± SD) in the year prior treatment to 0.46 ± 0.19 (mean ± SD) after treatment, p < 0.001. B-cell depletion: 100%. Serious adverse events: type 1 hypersensitivity (n = 7; 46%).
Aleš Rigler et al. 2017 [108] **Retrospective cohort**	Idiopathic MN N = 26	Inclusion criteria: biopsy-proven idiopathic MN with persistent proteinuria of > 3.5 g/24h and creatinine clearance > 20 ml/min after > 6 months of therapy with full-dose ACEI and optimized conservative therapy. Female: 7 (26.9%). Age: 51.2 ± 11.8 (mean ± SD) yr. Follow-up: 12 months. Rituximab dose: 375 mg/m^2 (in 72.4% of patients only 1 dose was given).	**Primary outcome:** CR or PR after rituximab therapy. Trends in 24-hour proteinuria 3, 6, and 12 months after each rituximab administration. - CR: proteinuria < 0.3 g/24h - PR: proteinuria < 3.5 g/24h with > 50% reduction compared to baseline, and stable renal function. Secondary outcomes: reduction of proteinuria by 50% compared to baseline. Other outcomes: urinary creatinine, urinary albumin, urinary IgG, serum creatinine, serum albumin, and urinary IgG/albumin ratio.	**Overall remission rate 12 months** after rituximab administration was 37.9% (11 of 29 treatments). **CR:** 5 (17.2%) **PR:** 6 (20.7%) The urinary IgG/albumin ratio was significantly lower in cases where remission was achieved, compared to those cases without remission: 0.0275 ± 0.016 vs. 0.0650 ± 0.042, respectively (p = 0.030).
Moroni et al. 2017 [109] **Prospective cohort**	Idiopathic MN N = 34	Inclusion criteria: patients with nephrotic syndrome and biopsy-confirmed primary MN who were followed for at least 1 year after low-dose rituximab as sole therapy. Female: 11 (32.4%). Age: 52.8 ± 15.2 (mean ± SD). Follow-up: 23.9 ± 18.6 months (mean ± SD). Rituximab dose: low-dose (not specified).	**Primary outcome:** clinical response. - CR: proteinuria ≤ 0.5 g/24h, normal or stable eGFR. - PR: proteinuria < 3.5 g/24h with a reduction of proteinuria of > 50% and stable renal function. - NR: < 50% reduction of proteinuria or worsening of serum creatinine.	**Response at 12 months:** - **CR:** 5 (14.7%) - **PR:** 10 (29.4%) - **NR:** 19 (55.8%) Responders had significantly higher baseline eGFR and lower anti-PLA2R antibodies compared with non-responders. Outcome was similar between one or two doses of rituximab (non-responders 55.5% vs. 56%, respectively) and between patients who had received previous therapy vs. those receiving rituximab as first-line therapy (non-responders 40 vs. 68%, respectively
Esposito et al. 2017 [110] **Retrospective cohort**	Idiopathic MN N = 4	Inclusion criteria: histologically proven primary MN treated with low-dose rituximab. Female: 1 (25%) Age: 52.2 ± 23.5 (mean ± SD) yr. Follow-up: 19.1 ± 4.6 (mean ± SD) months. Rituximab dose: based on B-cell count. Mean single dose 708 ± 37 mg (mean ± SD).	**Primary outcome**: clinical response. - CR: proteinuria < 0.3 g/24h. - PR: proteinuria < 3.5 g/24h with a reduction of proteinuria > 50%. Secondary outcomes: CD19-positive B-cell count.	**Response at 12 months:** - **CR:** 1 (25%) - **PR:** 1 (25%) - **NR:** 2 (50%) All the responsive patients presented a relapse during the follow-up. B-cell depletion occurred early in all patients undergoing rituximab therapy, but not all patients responded in the same way.

DaSilva et al. 2017 [111] **Retrospective cohort**	N = 50 [Rituximab group: n = 28 (MCD: n = 24 FSGS: n = 4)]	Inclusion criteria: patients with a diagnosis of difficult-to-treat idiopathic nephrotic syndrome. Female: - Rituximab group: 12 (42.9%). - Control group: 8 (36.4%). Age: 37 ± 15 (mean ± SD) yr. Follow-up: 31 ± 26 (mean ± SD) months. Rituximab dose: 1,788 ± 704 (mean ± SD) mg. - 1 dose of 375 mg/m^2: n = 10 - 2 doses of 375 mg/m^2: n = 9 - 3 doses of 375 mg/m^2: n = 5 - 4 doses of 375 mg/m^2: n = 4	**Primary outcome**: safety and effectivity of rituximab in a cohort of adults with difficult-to-treat nephrotic syndrome and to compare results with those from a control group of patients who did not receive rituximab. - CR: not defined. - PR: not defined	**Rituximab group (n = 28):** - **CR:** 23 (82%) - **PR:** 0 (0%) - **NR:** 1 (4%) 20 (71%) had no relapses after rituximab. 13 (46%) were able to completely withdraw all IS. Proteinuria levels after rituximab declined compared to baseline (urinary protein/creatinine 159 ± 213 vs. 53 ± 109; p = 0.03). **Control group (n = 22):** - **CR:** 14 (64%) - **PR:** 8 (36%) - **NR:** 0 (0%) **Relapse rate:** Reduction of relapse rate per year: 1.1 ± 0.63 vs. 0.01 ± 0.02 (mean ± SD) (p < 0.0001). Relapse rate after rituximab: FSGS > MCD (p = 0.02).
Rocatello et al. 2017 [112] **Prospective cohort**	FSGS N = 8	Inclusion criteria: patients with biopsy-proven FSGS, nephrotic syndrome, absence of concomitant infections, comorbid conditions, or systemic diseases that could have a pathogenic relationship with the nephrotic syndrome, and presence of major risk factors precluding the use of glucocorticoids. Female: 4 (50%) Age: 63.9 ± 14.0 (mean ± SD) months. Follow-up: median 29.1 (range 24 – 42) months. Rituximab dose: 8 doses of 375 mg/m^2.	**Primary outcome:** proteinuria and renal function improvement. The following parameters were recorded at baseline and every 3 – 6 months: blood pressure, body weight, blood counts, electrolytes and serum biochemistry profile, creatinine clearance and proteinuria. B-cell flowcytometry was performed after every rituximab administration.	Rituximab failed to resolve nephrotic syndrome in most patients. Only 1 patient showed sustained improvement. Non-significant reduction of proteinuria from 5.3 ± 1.9 (mean ± SD) g/24h before to 3.9 ± 1.8 (mean ± SD) g/24h at the end of follow-up. CD20-positive B-cells decreased to undetectable levels after the first course of rituximab in all patients. No differences in the CD20-positive B-cell profiles were observed in the patient with a positive response to rituximab. No adverse effects were observed during administration or during follow-up.

King et al. 2017 [113] **Retrospective cohort**	MCD N = 13	Inclusion criteria: patients with nephrotic syndrome secondary to biopsy-proven MCD who were treated with rituximab. Female: 3 (23.1%) Age: median 23 (range 19 – 83) yr. Follow-up: median 20 (range 6 – 85) months. Rituximab dose: 1,000 mg days 1 and 15.	**Primary outcome:** clinical outcomes, relapse rate, duration of remission and medications before and after RTX. - CR: not defined. - PR: not defined. - Relapse: substantial increase in proteinuria that warranted additional IS. Other outcomes: safety.	**Remission:** 6/13 (46.2%) **Relapse at 20 months:** 7/13 (53.8%). All patients were in remission after subsequent rituximab. Median number of relapses was reduced from 4 to 0.4 episodes/year before and after rituximab, respectively ($p < 0.05$). All patients were successfully weaned off all IS (excluding glucocorticoids) after rituximab. The median number of IS (including glucocorticoids) before rituximab was 2 and none after rituximab. No serious adverse events were identified. None of the patients developed infections
Bagchi et al. 2018 [114] **Retrospective cohort**	Idiopathic MN N = 21	Inclusion criteria: biopsy-proven resistant idiopathic MN. Female: (33.3%) Age: 33.3 ± 12.3 (mean ± SD) yr. Follow-up: median 13.1 months (IQR 10 – 23.9). Rituximab dose: 2 doses of 500 mg (low-dose).	**Primary outcome**: patients with partial or complete remission after treatment with rituximab. - CR: proteinuria < 500 mg/24h. - PR: proteinuria 500 mg – 3.5 g/24h with > 50% reduction in proteinuria and eGFR maintained within 25% of the baseline. - NR: < 50% decrease in proteinuria with or without sustained decline in eGFR. Secondary outcomes: CD19 depletion, renal function.	Two patients were lost to follow-up within 3 months (n = 21 were included in the final analysis) **CR:** 4 (19.0%) **PR:** 9 (42.9%) Twenty (95.2%) patients achieved CD19 depletion with two doses of rituximab. Renal function was significantly better in patients who responded to rituximab as compared with those who did not achieve remission ($p = 0.0037$).
Wang et al. 2018 [115] **Prospective cohort**	Idiopathic MN N = 36	Inclusion criteria: biopsy-proven idiopathic MN non-responsive to initial therapy defined as persistent nephrotic syndrome after 6 months. Patients who previously responded to immunosuppressive agents were eligible if they developed a non-responsive nephrotic syndrome relapse. Female: 6 (16.7%) Age: 47.3 ± 17.6 (mean ± SD) yr. Follow-up: median 12 months (IQR 9.0–19.3) Rituximab dose: 375 mg/m^2 (the number of administrations and dosing interval were	**Primary outcome**: clinical outcome. Patients were followed up every 1–3 months - CR: proteinuria < 0.3 g/24h. - PR: proteinuria < 3.5 g/24h and > 50% reduction of proteinuria compared to baseline accompanied by improvement or a normalization of the serum albumin concentration, or stable serum creatinine with elevation < 30% compared to baseline levels. - NR: patients who did not meet the definitions above. - Relapse: proteinuria ≥ 3.5 g/24h after a period of partial or complete response.	**CR:** 2 (5.6%) **PR:** 13 (36.1%) There were no differences in the baseline levels of proteinuria, serum albumin and renal function between responders and non-responders. In patients with anti-PLA2R antibodies (n = 23), the antibody level was significantly lower in the 13 responders than the 19 non-responders (118 ± 112 versus 345 ± 357 U/mL, $p = 0.03$). Patients who responded maintained a stable kidney function during the study period (eGFR 53.3 ± 40.5 mL/min/1.73 m^2 before, and 55.6 ± 33.2 mL/min/1.73 m^2 at the end of follow-up ($p = 0.67$). The non-responders showed kidney function deterioration.

		left to the discretion of the treating physicians).	- Primary kidney outcome: end-stage kidney disease.	No severe adverse event was observed during infusions in all the patients. One patient suffered from soft tissue infection of lower extremity 1 month after the second dose of rituximab treatment, which was successfully treated.
Cortazar et al. 2018 [116] **Prospective cohort**	MCD n = 13 FSGS n = 7 Total N = 20	Inclusion criteria: patients with nephrotic syndrome who initiated treatment with rituximab-induced continuous B-cell depletion. Female: 7 (35%) Age: 50.4 ± 15.5 (mean ± SD) yr. Follow-up: - MCD: 39 ± 26 (mean ± SD) months. - FSGS: 29 ± 56 (mean ± SD) months. Rituximab dose: 1,000 mg days 1 and 15. Thereafter, rituximab was administered as one 1,000 mg dose every 4 months.	**Primary outcome:** clinical outcomes. - CR: urinary protein/creatinine of ≤ 0.3 g/g and normalization of albumin on 2 consecutive measurements. - PR: spot urinary protein/creatinine of ≤ 3.5 g/g and a 50% reduction in the urinary protein/creatinine from baseline confirmed on 2 consecutive measurements. - Relapse: urinary protein/creatinine > 3.5 g/g on 2 occasions after remission or on one occasion if there was any escalation in therapy. Other outcomes: B-cell depletion and safety.	**MCD (n = 13):** - **CR:** 11 (84.6%) - **PR:** 2 (15.4%) **FSGS (n = 7):** - **CR:** 1 (14.3%) - **PR:** 6 (85.7%) **Relapse at 3 years:** none for MCD and 4/7 (57.1%) for FSGS. B-cell depletion: 100%. Adverse events: - Serious adverse events: 0.10 events per year (95% CI 0.04 – 0.21). - Serious infections: 0.04 infections per year (95% CI 0.012 – 0.12).
Fenoglio et al. 2018 [117] **Retrospective case series**	MCD N = 6	Inclusion criteria: treatment-naïve patients with biopsy-proven MCD treated with rituximab. Female: 4 (66.7%) Age: mean 62.7 (range 45 – 73) yr. Follow-up: median 21.5 (range 8 – 36) months. Rituximab dose: 4 doses of 375 mg/m^2.	**Primary outcome:** clinical outcomes. - CR: not defined. - PR: not defined. - NR: not defined. Other outcomes: B-cell depletion and safety.	**By the end of follow-up:** - **CR:** 5 (83.3%) - **PR:** 1 (16.7%) Three patients reached CR within 3 months, 1 patient within 6 months and 1 patient within 9 months. Proteinuria: 11.8 ± 8.5 (mean ± SD) g/24h before rituximab vs. 0.28 ± 0.5 g/24h after treatment. B-cell depletion: 100% Adverse events: no patients experienced infusion-related or hematological racions, nor developed infections by the end of follow-up.
Colliou et al. 2019 [118] **Retrospective cohort**	MCD n= 80 FSGS n= 36 Rituximab used in 23 patients.	Inclusion criteria: elderly patients with idiopathic nephrotic syndrome with biopsy-proven MCD or FSGS with an age of onset of the nephrotic syndrome ≥ 60 years. Female: 44 (37.9%).	**Primary outcome**: clinical outcomes. - CR: serum albumin > 30 g/L and urinary protein/creatinine ratio < 0.3 g/g. - PR: serum albumin > 30 g/L and urinary protein/creatinine ratio < 3.5 g/g and	Outcomes in 23 patients that received rituximab: - **CR:** 14 (61%) - **PR:** 4 (17%)

	Total N = 116	Age: median 68 (IQR 64 – 77) yr. Follow-up: median 34 (range 11.8 – 56.5) months. Rituximab dose: no exact information on dose. - Rituximab alone: n = 1 - Rituximab + glucocorticoids: n = 21 - Rituximab + calcineurin inhibitor: n = 1	decreased by 50% as compared to baseline. - Relapse: development of a nephrotic syndrome or a urinary protein/creatinine ratio > 1 g/g without alternative cause of proteinuria and lasting at least 7 days. - Acute kidney injury: defined according to KDIGO classification.	8/18 patients with renal response following rituximab had features of idiopathic FSGS. **Relapse rate:** 7/23 (30%). Median time to relapse: 13 months.
Ramachandran et al. 2019 [119] **Prospective cohort**	MCD n = 11 FSGS n = 13 Total N = 24	Inclusion criteria: patients with CNI-dependent nephrotic syndrome due to biopsy-proven MCD or FSGS. Female: not reported. Age: 22.8 ± 7.5 (mean ± SD) yr. Follow-up: 12 months. Rituximab dose: 375 mg/m^2 ± CD19 targeted fixed low-dose (100 mg)	**Primary outcome:** percentage of patients who experienced remission at 6 and 12 months. - CR: reduction of proteinuria to < 0.5 g/24h and creatinine clearance of > 60 mL/min/1.73 m^2 and serum albumin > 3.5 g/dL. - PR: reduction of proteinuria to 0.5 – 3.5 g/24h and stable serum creatinine or a decrease in proteinuria > 50% from baseline, and stable serum creatinine with serum albumin > 3.5 g/dL. - Relapse: nephrotic syndrome after achieving remission. Patients were followed monthly for the first 12 months. Secondary outcome: CR/PR and adverse events to therapy. CD19 counts were performed at every visit.	**Overall results (n = 24):** At 6 months: - **CR:** 15 (62.5%) - **PR:** 6 (25%) At 12 months: - **CR:** 13 (54.2%) - **PR:** 6 (25%) At last visit (30.6 ± 9.3 months) (mean ± SD): - **CR:** 18 (75%) - **PR:** 2 (8.3%) **MCD (n = 11):** at the end of 6 months, 12 months and last visit all patients (100%) were in CR. **FSGS (n = 13):** At 6 months: - **CR:** 4 (30.8%) - **PR:** 6 (46.2%) At 12 months: - **CR:** 5 (38.5%) - **PR:** 5 (38.5%) At last visit (30.6 ± 9.3 months) (mean ± SD): - **CR:** 7 (53.8%) - **PR:** 2 (15.4%) **Relapse rate:** 8/24 (33%). Median time to relapse: 7 months. All the patients had CD19 depletion with initial dose (375 mg/m^2) of rituximab. There was no visual association of relapse of proteinuria with CD19 repletion.
Tedesco et al. 2022 [120]	FSGS N = 31	Inclusion criteria: patients affected by primary FSGS and treated with rituximab with a follow-up of at least 12 months. Female: 13 (41.9%)	**Primary outcome:** effectiveness of rtixumab-based regiments for the achievement of remission in patients with primary FSGS.	**3 months (n = 28):** - **Response:** 11/28 (39%). CR 5/11 (45%), PR 6/11 (55%) - **NR:** 17/28 (61%) **6 months (n =27):** - **Response:** 14/27 (52%). CR 7/14 (50%), PR 7/14 (50%)

Retrospective cohort		Age: median 40 (IQR 32 – 50) yr. Follow-up: median 17 (IQR 15 – 33.5) months. Rituximab dose: - 2 doses of 1,000 mg: 10 (32%) - 4 doses of 375 mg/m2: 8 (26%) - 2 doses of 500 mg: 6 (19%) - 1 dose of 375 mg/m2: 4 (13%) - 1 dose of 1,000 mg: 2 (6%) - 1 dose of 500 mg: 1 (3%)	- CR: proteinuria <300mg/24h, stable eGFR and a decreased dose of IS other than RTX - PR: proteinuria <3.5g/24h with a reduction >50% compared to baseline, stable eGFR and decreased dose of IS other than RTX - NR: patients not fulfilling the above criteria. - Relapse: recurrence of proteinuria >3.5 g/24h after a period of at least 3 months after a PR or after a proteinuria <3.5 g/24h and physician assessment of relapse. Response was evaluated at 3, 6, and 12 months after rituximab. Other outcomes: changes over time in serum albumin, serum creatinine, 24h proteinuria dosing of glucocorticoid and other IS, changes in CD20-positive B-cell counts, and safety.	- **NR:** 13/27 (48%) **12 months (n = 24):** - **Response:** 10/24 (42%). CR 5/10 (50%), PR 5/10 (50%) - **NR:** 14/24 (58%) **Relapse rate:** 47 events per 100 patient-years before rituximab vs. 17 events per 100 patient-years after rituximab. Median tieme to first relapse 11 (IQR 7.5 – 12) months. Serum protein level significantly increased compared with baseline (p = 0.003, p = 0.03, and p = 0.03, respectively), from a baseline median value of 4.95 g/dl (IQR 4.60 – 5.85) up to a maximum median value of 5.90 g/dl (IQR 4.93 – 6.50) at 12 months. The number of patients having B-cell repopulation was 2 of 14 (14%), 7 of 15 (47%), and 8 of 12 (67%) at 3, 6, and 12 months, respectively. No association was found between CD20 B-cell kinetics and response to rituximab. Adverse events: 9 serious adverse events were recorded in 4 patients. Infections (33%).
Wang et al. 2023 [121] **Retrospective case series**	Idiopathic MN N = 9	Inclusion criteria: patients with refractory biopsy-proven idiopathic MN and positive anti-PLA2R treated with low-dose rituximab with a follow-up of at least 1 year. Female: 4 (44.4%) Age: 44.0 ± 11.7 (mean ± SD) yr. Follow-up: 12 months. Rituximab dose: new low-dose regimen 200 mg once a month for five months.	**Primary outcome:** complete clinical remission. - CR: proteinuria < 0.3 g/24h. - PR: proteinuria 0.3 – 3.5 g/24h or a reduction > 50% compared to baseline. - NR: decrease in proteinuria of < 30% or renal function deterioration. Secondary outcomes: serum albumin and creatinine levels, anti-PLA2R titer, CD19-positive B-cell count, adverse events, and a composite endpoint of 40% reduction in eGFR, doubling of serum creatinine, end-stage renal disease, and death.	The **remission rates** were 56% (5/9; PR 5) at 3 months, 67% at 6 months (6/9; PR 6), 89% at 9 and 12 months (8/9; CR 3 and PR 5). One patient did not complete the course of treatment due to adverse infusion reactions. At the end of the 12 follow-up, 24h proteinuria decreased to 1.24 ± 1.34 (mean ± SD) g/24h, and serum albumin improved to 40.93 ± 5.85 (mean ± SD) g/L, which are significant differences compared with those before treatment (p < 0.05 and p < 0.01, respectively).

Anti-PLA2R: anticossos anti-receptor 1 de la fosfolipasa A2; CR: complete remission; eGFR: estimated glomerular filtration rate; FSGS: focal segmental glomerulosclerosis; IgA: immunoglobulin A; IgG: immunoglobulin G; IgM: immunoglobulin M; IgAN: immunoglobulin A nefritis; IS: immunosuppressive agents; LR: low response; MCD: minimal change disease; MN: membranous nephropathy; MPGN: membranoproliferative glomerulonephritis; NR: no response; PR: partial remission.

Estudi 2. Ús de rituximab en pacients amb lupus eritematós sistèmic sense afectació renal aguda

Els resultats d'aquest estudi descriuen que l'ús de rituximab en pacients amb LES sense afectació renal aguda es va sol·licitar majoritàriament per al tractament de les següents manifestacions: trombocitopènia, artritis, manifestacions neurològiques i lupus cutani. La majoria de pacients tractats havien rebut prèviament tractament immunosupressor abans de la primera sol·licitud de rituximab, el que indica que els pacients eren refractaris als tractaments utilitzats per al tractament de la malaltia o presentaven corticodependència.

Característiques dels pacients

Els pacients per als quals es va sol·licitar ús de rituximab per al tractament del LES sense manifestacions renals agudes va ser una població jove i amb antecedents de malaltia refractària a diversos tractaments immunosupressors previs, majoritàriament corticoides orals, micofenolat mofetil i tacrolimús. L'edat mediana dels pacients va ser de 45 anys, amb un gran predomini de dones (97 %), que concorda amb el perfil epidemiològic de la malaltia.

En el moment de la sol·licitud de rituximab els pacients podien tenir més d'una manifestació clínica i/o analítica del LES. Els signes i/o símptomes més freqüents van ser la trombocitopènia, l'afectació articular i les manifestacions neurològiques. Altres manifestacions van incloure el lupus cutani, la neutropènia, l'anèmia hemolítica i la neuritis òptica, les tres últimes en només una pacient cadascuna. Cinc pacients van tenir afectació renal en algun moment, però no tenien afectació renal aguda en el moment de sol·licitar i administrar el rituximab. La mediana de temps des del diagnòstic fins al primer cicle de rituximab va ser de 7,1 anys i la mediana de temps de seguiment després del primer cicle va ser de 5,9 anys.

La majoria de cicles van consistir de l'administració de dues dosis d'1 g separades per un interval de dues setmanes. Tots els pacients que van rebre rituximab en dosi baixa (100 mg a la setmana durant 4 setmanes) tenien trombocitopènia com a manifestació principal del LES.

En el moment basal, la majoria de pacients tenien hipocomplementèmia C3 i C4 i nivells d'anticossos anti-ADNdc elevats. La puntuació en l'índex *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000* (SLEDAI-2K) basal mediana va ser de 9 punts (rang interquartílic [RIQ] 5 – 13).

Resultats clínics d'efectivitat

Després de la majoria de cicles de rituximab es va observar algun grau de resposta. En tres de cada quatre pacients es va descriure una resposta, tot i que la majoria van ser remissions parcials. Addicionalment, es va observar una disminució significativa en la puntuació de l'índex SLEDAI-2K en comparació amb les puntuacions basals (9 punts vs. 1,5 punts; $p < 0,00001$). També hi va haver una disminució significativa en la mediana de brots de la malaltia després de l'ús de rituximab (4 vs. 2, respectivament; $p=0,00008$), amb una taxa de 48,4 brots per 100 pacients-any i 37,3 brots per 100 pacients-any, respectivament. En set pacients no es va descriure cap resposta.

En els pacients amb trombocitopènia es va observar una millora significativa en els nivells de plaquetes després del tractament amb rituximab (48.000 plaquetes/mm^3 vs. 188.000 plaquetes/mm^3, respectivament; $p=0,00148$). Tot i així, atès que la trombocitopènia només suma un punt en la puntuació SLEDAI-2K, en aquells pacients que no presentaven altres manifestacions del LES no es va produir un canvi important en la puntuació total abans i després del tractament. En la majoria de pacients amb lupus cutani i en tots els pacients amb manifestacions neurològiques es va descriure una bona resposta al tractament. D'altra banda, en la meitat dels pacients amb manifestacions articulars no es va observar una remissió.

Gairebé tots els pacients van rebre medicaments immunosupressors concomitants per al tractament del brot. Els més freqüents van ser els corticoides intravenosos a dosis altes i els corticoides per via oral. A més, tots els pacients van requerir algun tractament immunosupressor durant el seguiment, ja sigui per a mantenir la resposta obtinguda amb rituximab o per al tractament de nous brots.

Els estudis previs realitzats amb pacients amb LES i púrpura trombocitopènica immunitària (PTI) tractats amb rituximab han sigut consistents amb els seus resultats[122-125]. Actualment, el rituximab és un tractament recomanat en les guies per a pacients que no responen a corticoides ni altres tractaments immunosupressors[126]. Un estudi recent va descriure l'ús de rituximab a dosis baixes en pacients amb LES i PTI amb una taxa de resposta del 60 %[127]. Tot i així, cal tenir en compte que una proporció gran de pacients no va respondre al tractament amb rituximab fins i tot després d'ajustar la dosi i la posologia. La causa d'aquesta manca de resposta no és clara. Les anàlisis de mostres de melsa d'aquells pacients que no van respondre a rituximab van mostrar que, malgrat que el rituximab havia provocat una depleció dels limfòcits B perifèrics, no havia tingut cap efecte en les cèl·lules plasmàtiques esplèniques, que segueixen secretant anticossos anti-plaqueta.

En el nostre estudi, la mediana de temps entre la primera administració de rituximab fins el primer brot va ser de gairebé vint mesos. Alguns estudis observacionals similars han mostrat resultats variables[19,60,128-130]. L'estudi publicat per Vital et al. va mostrar una variabilitat important entre pacients en el temps des del tractament fins al primer brot, pel que van suggerir que els pacients es poden classificar en dos grups en funció del temps que triguen en presentar un nou brot. D'aquesta manera, els pacients que van presentar un brot durant els primers dotze mesos després de la primera administració es van classificar en "recaiguda precoç", mentre que aquells que van presentar una latència més llarga (mitjana de 33 mesos), es van classificar en "recaiguda tardana"[131].

Els anticossos anti-ADNdc elevats són una troballa freqüent en pacients amb LES i sovint mostren un augment de l'activitat de la malaltia, pel que són utilitzats com a marcadors d'activitat. Els nostres resultats mostren una disminució significativa en els nivells d'anticossos anti-ADNdc després del tractament amb rituximab, fet que és congruent

amb l'efecte biològic conegut del rituximab ja observat en estudis previs. Altres marcadors serològics d'activitat són els nivells de les proteïnes de complement C3 i C4. Característicament, els pacients amb LES poden presentar una disminució en els nivells de proteïnes C3 i C4 però en el nostre estudi, a diferència del que es podria esperar, no es va produir una diferència estadísticament significativa en els nivells de complement C3 i C4 comparats amb els basals. Tampoc hi va haver diferències significatives en altres marcadors serològics d'activitat com la VSG. Tot i així, cal tenir en compte que l'evidència de l'associació entre aquests marcadors i la resposta al tractament, així com del risc de recaiguda i la morbiditat i mortalitat posteriors no és clara. Per això, en les recomanacions actualitzades de la DORIS 2021 *Task Force* no s'inclouen els marcadors serològics (anti-ADNdc i complement) en la definició de remissió[66].

La interpretació dels resultats obtinguts s'ha de realitzar tenint en compte que la majoria de pacients ja eren refractaris o dependents d'altres tractaments, i que van rebre altres fàrmacs immunosupressors concomitantment. Això pot indicar que eren pacients amb una malaltia activa amb símptomes de moderats a greus.

L'evidència disponible sobre l'ús de rituximab en el tractament de pacients amb LES és variable. L'assaig clínic EXPLORER, publicat l'any 2010, va avaluar l'eficàcia i seguretat del rituximab comparat amb placebo en 257 pacients amb LES actiu moderat-greu sense afectació renal durant 52 setmanes[48]. No es van produir diferències estadísticament significatives entre els pacients tractats amb rituximab i els que van rebre placebo en els objectius primaris i secundaris, excepte en els pacients d'origen afroamericà i d'Amèrica Llatina, en els que, com s'ha comentat prèviament, sí que es va documentar un benefici.

S'han proposat diversos motius que podrien explicar la manca de resultats significatius en l'assaig EXPLORER, com el fet de que els pacients d'ambdós grups rebien medicació immunosupressora concomitant i l'heterogeneïtat entre els dos grups quant a les característiques basals dels pacients. Alguns autors també han ressaltat errors en el disseny dels objectius de l'assaig que podrien explicar la manca de diferències entre els dos grups[132,133]. A més, cal tenir en compte que es van excloure aquells pacients que havien tingut LES amb manifestacions orgàniques greus amb una necessitat elevada de glucocorticoides, i aquells que havien rebut tractament recentment amb ciclofosfamida

o un inhibidor de la calcineurina o tractament previ amb un fàrmac anti-cèl·lules B. Com ja hem vist, aquestes condicions no s'ajusten a la realitat dels pacients amb LES extrarenal que reben tractament amb rituximab en condicions diferents a les aprovades. Els pacients inclosos en el nostre estudi tenien una exposició prèvia a fàrmacs immunosupressors més elevada. Per tant, això suggereix que els resultats d'aquest assaig clínic podrien no ser aplicables en pacients amb una malaltia més greu, com els que es van incloure en el nostre estudi.

Addicionalment, cal destacar que l'índex d'activitat utilitzat en l'assaig clínic EXPLORER va ser l'índex BILAG[55]. L'índex SLEDAI ha sigut avaluat més extensament que el BILAG i és el recomanat actualment per a la determinació de l'activitat de la malaltia tant en la pràctica clínica com en el context de la recerca experimental i observacional[66] i és, per tant, el que es va utilitzar en el nostre estudi. Per això, pot ser difícil comparar els resultats de l'assaig clínic EXPLORER amb els obtinguts en el nostre estudi.

Malgrat que en els assaigs clínics no es van aconseguir els objectius principals[48,49], el rituximab s'ha seguit utilitzat freqüentment fora d'indicació en pacients amb LES refractari amb diferents manifestacions de la malaltia. Des de llavors també s'han seguit publicant resultats d'estudis observacionals amb resultats variables.

En la pràctica clínica real, els metges sovint avaluen la resposta clínica al tractament segons la desaparició, millora o l'absència de canvi en les manifestacions orgàniques principals, a més del canvi en la puntuació dels índex d'activitat. Aquesta valoració clínica no es va incloure en els resultats dels assaigs clínics; així doncs, els resultats d'estudis observacionals que incloguin resultats per manifestacions orgàniques, com el nostre, poden aportar dades més rellevants per a la pràctica clínica.

Un estudi multicèntric retrospectiu realitzat en dinou hospitals espanyols va incloure 131 pacients amb LES refractari que havien rebut com a mínim una infusió de rituximab des del 2003 al 2009[60]. Les principals manifestacions del LES per les quals es va sol·licitar rituximab van ser: nefritis (n=42), artritis (n=27), trombocitopènia (n=17), manifestacions neurològiques (n=11), afectació general (n=10), lupus cutani (n=8), complicacions pulmonars (n=5) i anèmia hemolítica (n=3). En un total de 73 pacients (62,9 %) es va observar una resposta després del tractament amb rituximab: 22 pacients

(19,6 %) i 51 pacients (45,5 %) van presentar una resposta completa i parcial, respectivament. Els pacients que van tenir una millor resposta clínica van ser aquells amb manifestacions articulars (81,5 %), lupus cutani (87,5 %), nefritis (65,8 %), afectació neuropsiquiàtrica (73 %), trombocitopènia (65 %) o afectació general (40 %).

Un altre estudi observacional prospectiu realitzat a partir del registre *French Autoimmunity and Rituximab (AIR) registry*, va incloure dades de 136 pacients amb LES que havien rebut tractament amb rituximab[19]. En aquest estudi, a part del canvi en l'índex SLEDAI, també es van definir uns criteris de resposta per a cada manifestació orgànica principal. La puntuació SLEDAI mitjana per a tots els pacients inclosos va disminuir de 10,8 ± 8,8 en el moment basal a 3,4 ± 5,2 als 6 mesos des del tractament ($p < 0,0001$). Es va produir una resposta clínica global en un 71 % dels pacients. Els pacients que van tenir una millor resposta van ser aquells amb manifestacions hematològiques, com els pacients amb PTI: un 77 % van tenir una resposta completa i un 15 % una resposta parcial. Dels pacients amb manifestacions cutànies, un 48 % i un 23 % van presentar una resposta completa i una resposta parcial, respectivament. D'aquells amb manifestacions articulars, un 52 % van tenir una resposta completa i un 20 % una resposta parcial.

En el nostre estudi es va observar una millor resposta en els pacients amb trombocitopènia, manifestacions cutànies o manifestacions neurològiques, amb una resposta parcial o completa en un 90 %, 80 % i 100 % dels pacients, respectivament. En canvi, en només el 50 % dels pacients amb afectació articular es va descriure algun grau de resposta amb rituximab. Hi ha múltiples raons que poden explicar aquestes diferències respecte els estudis publicats prèviament. Per una banda, cal destacar el nombre limitat de pacients inclosos en els estudis observacionals i la possible heterogeneïtat entre els pacients en quant a característiques basals, entorn, tractament previ i concomitant i gravetat de la malaltia. També cal tenir en compte les diferències metodològiques entre els estudis quant a l'avaluació de les dades i resultats obtinguts, amb diferents variables i ús de diferents índex d'activitat de malaltia. En el nostre estudi es va utilitzar l'índex SLEDAI-2K i es va avaluar la resposta clínica i serològica en global per a tots els pacients inclosos i, addicionalment, per a cada manifestació orgànica

principal. Això no s'ha fet igual en tots els estudis i, per tant, algunes diferències en els resultats poden ser esperables.

Els nivells de limfòcits B CD19-positius basals no es van determinar rutinàriament per a tots els pacients inclosos al nostre estudi, per tant, no va ser possible realitzar una anàlisi comparatiu dels nivells i proporció de limfòcits B CD19-positius abans i després del tractament amb rituximab en l'estudi 2. A més, en la pràctica clínica, tampoc es van determinar els limfòcits B CD19-positius en totes les analítiques de seguiment després del tractament, pel que és difícil poder veure la seva evolució i avaluar el canvi al llarg del temps, així com poder avaluar la seva associació amb la remissió de la malaltia i els brots. La depleció de limfòcits B CD19-positius és un biomarcador de l'efecte biològic del rituximab i, tot i que alguns autors han descrit una associació amb la remissió del LES i amb la resposta clínica[131], no sempre s'ha pogut demostrar.

L'efecte del rituximab sobre els limfòcits B és transitori i, per tant, s'espera un cert grau de variabilitat entre pacients en la depleció de limfòcits B després del tractament. Això es pot explicar parcialment per la variabilitat interindividual en l'expressió de diferents subtipus de cèl·lules B i en els diferents fenotips existents[134]. Actualment es coneix que no sempre hi ha una correlació entre els nivells de limfòcits B CD19-positius en sang perifèrica i la resta de la població de limfòcits B CD19-positius que es troben en els teixits limfàtics, pel que alguns pacients que tenen nivells basals reduïts poden també presentar respostes amb el tractament amb rituximab[59]. En un altre estudi no es va observar cap relació entre la durada de la depleció de limfòcits B perifèrics i la quantitat de brots després del tractament[135]. A l'estudi publicat per Mahevas et al. es va observar una relació entre la depleció de limfòcits B i un increment dels nivells esplènics i sèrics de BAFF (*B-cell activating factor*), que promou la supervivència de les cèl·lules plasmàtiques, fet que podria explicar la manca de resposta a rituximab[136]. En l'assaig clínic EXPLORER, en aproximadament un 9,5 % dels pacients tractats no es va aconseguir una depleció de limfòcits B CD19-positius el dia 15 i es van mantenir nivells incrementats fins el dia 84. Una anàlisi *ad hoc* que es va realitzar eliminant els resultats d'aquells pacients amb una depleció incompleta de limfòcits B CD19-positius no va canviar els resultats de la variable principal[48].

Dades recents suggereixen que els fàrmacs anti-CD20 també poden tenir un efecte sobre alguns subtipus de limfòcits T CD4 positius que poden tenir un paper en la immunopatogènesi del LES i que poden ser clínicament rellevants[134].

Resultats clínics de tolerabilitat

Els esdeveniments adversos identificats en el nostre estudi són similars al perfil de seguretat del tractament amb rituximab, ja descrit en els assaigs clínics i estudis observacionals publicats[47,58-61,137-139].

En l'estudi 2, nou pacients (27,6 %) van presentar algun esdeveniment advers durant el període de seguiment. Un d'ells va presentar dos esdeveniments adversos. Més de la meitat dels pacients (57,6 %) van tenir una o més complicacions infeccioses durant el període de seguiment, però cal recordar que gairebé tots els pacients van rebre medicació immunosupressora concomitant, pel que pot ser difícil associar directament aquestes infeccions al tractament amb rituximab. Les infeccions més freqüentment descrites van ser les de tracte respiratori (27,3 %) i les de tracte urinari (24,2 %). Altres van ser infeccions de tracte gastrointestinal (6,1 %), sèpsia amb xoc sèptic (3,0 %), infecció per SARS-CoV-2 (3,0 %) i infecció per virus de papil·loma humà persistent (3,0 %). En l'assaig EXPLORER, la proporció de pacients que van presentar infeccions durant el període de l'estudi va ser similar entre els dos grups (rituximab 82,2 %; placebo 83,0 %)[48].

Després de les complicacions infeccioses, els esdeveniments adversos més freqüentment identificats en l'estudi 2 van ser les reaccions associades a la infusió. Sis pacients (18,2 %) van tenir alguna reacció, com erupcions cutànies, edema uvular o mareig durant la infusió. Un pacient va patir un xoc anafilàctic durant la infusió que va requerir atenció mèdica i tractament amb adrenalina i dexclorfeniramina endovenosa. Aquest pacient no va rebre cap més cicle de rituximab. També es va identificar un pacient amb una reacció malaltia del sèrum-like, i un pacient amb una hipogammaglobulinèmia persistent.

En l'assaig EXPLORER, el 13,6 % dels pacients van tenir una reacció relacionada amb la infusió[48]. En el nostre estudi es va descriure aquest tipus de reacció en el 18,2 % dels pacients.

Aquests resultats fan palesa la necessitat de valorar la relació benefici-risc d'aquest tractament en aquests tipus de pacients amb malaltia activa refractària i, en el cas de decidir administrar rituximab, realitzar una monitorització estreta dels pacients durant la infusió del fàrmac i també un seguiment durant els mesos posteriors. A més, cal recordar la necessitat de realitzar premedicació per reduir el risc de reaccions infusionals, tal com es va realitzar en els pacients tractats a l'Hospital Vall d'Hebron.

Resultats de la revisió bibliogràfica

En la cerca a PubMed es van identificar catorze estudis observacionals publicats entre l'any 2005 i l'any 2019[19,59,60,127-130,140-145]. Cinc van ser estudis de disseny retrospectiu i nou de disseny prospectiu. El 72 % dels estudis van incloure una mostra igual o inferior a 50 pacients. L'estudi que va incloure més pacients (n=147) va ser publicat l'any 2019 per Cassia et al., amb resultats d'una cohort retrospectiva de pacients amb LES sense afectació renal. Van donar els resultats en global, sense distinció per les diferents manifestacions orgàniques.

En la meitat dels estudis (50 %) es van utilitzar variants de l'índex SLEDAI per a l'avaluació dels resultats. En un 36 % es va utilitzar l'índex BILAG. En un estudi es van utilitzar ambdós índexs (SLEDAI i BILAG) i en un únic estudi va utilitzar l'índex de l'*European Consensus Lupus Activity Measurement* (ECLAM).

En cinc estudis es van aportar resultats clínics i/o serològics per a cada manifestació orgànica principal per separat[19,60,130,143,144]. En la resta es van donar els resultats clínics en global per a tots els pacients inclosos.

En la següent taula es pot observar un resum dels estudis observacionals publicats prèviament i els seus resultats principals (Taula 2).

Taula 2. Característiques i resultats principals dels estudis observacionals amb rituximab i LES publicats prèviament

Reference, study design, year	n, patient characteristics*	Variables	Main results
Gottenberg et al. 2005 [140] **Retrospective cohort**	n = 13 Female: 10 (79.9%) Myocarditis/Evans: n=1; Pericarditis: n=1; AIHA: n=1; CNS: n=1; Skin: n=2; Articular: n=3 ; Vasculitis: n=2; Autoimmune thrombocytopenia: n=2; Kidney: n=2	Decrease of 50% (PR) or more of the initial DAS28 and SLEDAI values. CR defined as SLEDAI value between 0 and 12. PR defined as a decrease of ≥50% of the initial SLEDAI Index: SLEDAI	**CR**: 7/13 (53.8%) **CR and PR**: 9/13 (69.2%) **Remission of patients without renal disease:** 7/9 (77.7%) **Mean (±SD) SLEDAI:** 17±7 (range 3 - 28) to 5±6 (range 0 - 20) (p<0.002)
Smith et al. 2006 [128] **Prospective cohort**	n = 11 Female: 10 (90.9%) Median age: 43 years Skin: n=11; Articular: n=11; Kidney: n=6; CNS: n=6; Lung: n=5; Ocular: n=2; Blood: n=1; Antiphospholipid syndrome: n=1; Gut: n=1; Heart: n=1	CR required the absence of BILAG A-, B- AND C-level disease activity. Index: BILAG	**CR:** 6/11 (54.5%) **CR and PR**: 11/11 (100%) **Median BILAG:** from 14 to 2 at 12 months (p<0.001) **Relapses:** 7/11 (63.6%) **Median duration of remission**: 12 months **B-cell depletion**: 11/11 (100%)
Tokunaga et al. 2007 [141] **Prospective cohort**	n = 10 Female: 10 (100%) All patients had CNS involvement Acute confusional state: n=5; Psychosis: n=4; Seizure: n=2; Headache: n=1; Mood disorder: n=2; Demyelinating syndrome: n=1; Cognitive dysfunction: n=1; Myelopathy: n=1; Anxiety disorder: n=1	SLEDAI was determined before and after 1 – 6 months after treatment. Clinical symptoms and treatment-induced adverse reactions were assessed before and every week during treatment. Index: SLEDAI	**Improvement in neuropsychiatric manifestations:** 10/10 (100%) **Complete recovery:** 4 (40.00%) **Mean SLEDAI**: from 19.9 (range 2 - 49) to 6.2 (range 0 - 15) **Relapses**: 6/10 (60%) **Mean duration of remission**: 14 months (range 4 - 23) **B-cell depletion**: 8/8 (100%)
Jónsdóttir et al. 2008 [59] **Prospective cohort**	n = 16 Female: 16 (100%) Mean age: 37 (range 19 – 56)	Global clinical response defined as a reduction of ≥50% in the SLEDAI score from baseline, or a reduction in the score of any organ system from BILAG A to B, or from B to C. Remission was defined as a SLEDAI score <3, or as the absence of any BILAG A or B.	**Mean SLEDAI (±SD) at 6 months:** 12.1 ± 2.2-4.7 ± 1.1 (p<0.050). **BILAG at 6 months:** BILAG A organ domains = 20, 100% progressed to ≤BILAG B. BILAG B organ domains = 11. 8 (72.7%) organ domains progressed to ≤ BILAG C.

	Nephritis: n=9; Arthritis: n=4; General: n=4; Serositis: n=3; Skin: n=3; Blood: n=3; Neurological: n=2; Vasculitis: n=2	Relapse was defined as an occurrence of a new BILAG A or at least two new BILAG B in any organ system. Index: BILAG and SLEDAI	**Global clinical response (6 months):** 13/16 (81.3%).
Lu et al. 2009 [138] **Prospective cohort**	n = 50 Female: 48 (96.0%) Mean age: 32.8 years (range 15 – 73) Arthritis: n=39; Skin: n=17; Serositis: n=16; Neuropsychiatric: n=6; Thrombocytopenia: n=4; AIHA: n=2; Antiphospholipid syndrome: n=2; Myositis: n=1; Gut vasculitis: n=1; Mouth ulcers: n=1	Clinical outcomes were assessed every 1 – 3 months. CR defined as a change from BILAG A or B score to BILAG C or D in every organ system. PR defined as a change from BILAG A or B to a C or D score in at least 1 system, but with persistence of 1 BILAG A or B in another system. NR defined as BILAG A or B that remains unchanged after treatment. Index: BILAG	**Median BILAG at 6 months**: from 12 (IQR 8- 15.5) to 5 (IQR 2.5 - 7); $p < 0.001$ **CR at 6 months:** 19/45 (42.2%) **PR at 6 months:** 21/45 (46.6%) Median anti-dsDNA at 6 months: from 106 (IQR 21 - 455) to 42 (IQR 13.5 - 181) IU/ml; $p = 0.0001$ Median C3 at 6 months: from 0.81 (IQR 0.52 - 1) to 0.95 (IQR 0.8 - 1.3) g/l; $p < 0.02$
Catapano et al. 2010 [129] **Prospective cohort**	n = 31 Female: 28 (90.3%) Mean age: 40.2 ± 12.8 years Skin: n=30; Joint: n=30; Antiphospholipid syndrome: n=4; Ocular: n=12; Renal: n=13; Lung: n=13; CNS: n=13; Blood: n=5; Gut: n=2	Response was assessed at 3, 6, 12 and 24 months after treatment. CR defined as absence of BILAG A-, B-, and C-level disease activity. PR defined as the absence of BILAG A- and B-level disease activity. Relapse was defined as an increase in disease activity that required an increase in the prednisolone dose. Index: BILAG	**CR after the 1st RTX course:** 27/31 (87%) at median time of 4 months (IQR 1-9). **CR after the 2nd RTX course**: 15/16 (93.7%) at median time of 2 months (IQR 1-5). **BILAG median change** (2-year follow-up) (n=18): from 14.5 to 3 at 12 months and 3.5 at 24 months ($p < 0.001$). **Relapses:** 18/27 responders (67%) after a median of 11 months (IQR 4-24). Anti-dsDNA: from 147 to 54 IU/ml at 24 months. C3 and C4: before RTX C3 and C4 were low in 9 and 13 patients, respectively. C3 rose in 8/9 (88.8%) patients at 12 months from (mean ± SD) 0.52 ± 0.07 to 0.71 ± 0.09; $p < 0.01$) and in 7/9 (77.7%) patients at 24 months (from 0.52 ± 0.09 to 0.73 ± 0.1; $p < 0.01$). C4 rose in 11/13 (84.6%) patients at 12 months (from mean (± SD) 0.08 ± 0.01 to 0.14 ± 0.01; $p < 0.01$) and in 7/13 (53.8%) patients at 24 months (from 0.08 ± 0.01 to 0.15 ± 0.01; $p < 0.01$).
Terrier et al. 2010 [19] **Prospective cohort**	n = 136 Female: 111 (81.6%) Mean (± SD) age: 39.1 ± 14.4 (range 9 - 87) Skin: n=72; Joint: n=58; Kidney: n=42;	Response was assessed at 6 ± 3 months (mean ± SD) after the last RTX infusion. Overall response defined as a reduction in the SELENA-SLEDAI score of ≥3. Cutaneous response: ≥50% improvement (PR) or disappearance (CR) of baseline manifestations.	**Mean (± SD) SLEDAI:** from 10.8 ± 8.8 to 3.4 ± 5.2 at 6 ± 3 months; $p < 0.0001$. **Global clinical response**: 80/113 (71%). No differences in patients treated with and without immunosuppressive agents concomitantly. **Skin manifestations**: 48% CR and 23% PR **Joint involvement**: 52% CR and 20% PR

	Blood: n=37; Serositis: n=18; CNS: n=10; Myocarditis: n=3; Peripheral neuropathy: n=3; Lung: n=2	Articular response: ≥50% improvement in the number of painful and/or swollen joints (PR) or disappearance of pain and swelling from joints (CR). AIHA: PR defined as a haemoglobin level >10 g/dl. CR defined as a haemoglobin level >11 g/dl in women and 12 g/dl in men without haemolysis. Autoimmune thrombocytopenic purpura: CR defined as a platelet count of ≥100,000/mm3, PR defined as 30,000 – 100,000/mm3 and at least a doubling of the baseline count. NR defined as a platelet count <30,000/mm3 or less than doubling of the baseline count. Index: SELENA-SLEDAI	**AIHA:** 69% CR and 15% PR. **Idiopathic thrombocytopenic purpura**: 77% CR and 15% PR. **Relapses**: 31/76 responders (41%) relapsed in 14.9 ± 7.6 months (mean ± SD). **Mean (± SD) time-to-relapse**: 18.6 ± 13.5 months in patients with immunosuppressive agents vs. 13.5 ± 8.2 months in patients without concomitant immunosuppressive agents (p = 0.04).
Vital et al. 2011 [130] **Prospective cohort**	n = 39 25/39 patients (64.1%) had BILAG grades of A in ≥1 domain 8/39 patients (20.5%) had BILAG grades of B in ≥2 domains. 5/39 patients (12.8%) had BILAG grade of B in only 1 domain but had disease that was resistant to alternative therapies and had more sever disease in the past.	Clinical response measured with the original BILAG index at baseline and every 3 months. CR defined as no domain rated BILAG A or B at week 26 and no A or B flare between weeks 0 and 26. PR defined as a maximum of 1 domain with a persistent B rating at 26 weeks with improvement in all other domains rated A or B at baseline, no new grade A flare between weeks 0 and 26, and no new grade B flare in more than 1 single domain between weeks 0 and 26. NR defined as patients not meeting the criteria for CR or PR. Relapse defined as a new BILAG grade A flare or 2 grade B flares following major clinical response or PR at 26 weeks. Index: BILAG	**Week 26: CR 20/39 (51%), PR 12/39 (31%), NR 7/39 (18%).** **Response in individual BILAG domains** (week 26): **General:** CR 9/10 (90%), PR 1/19 (5%), NR 0%, A or B flares 0%. **Mucocutaneous:** CR 12/19 (63%), PR 1/19 (5%), NR 6/19 (32%), A flares 1/19 (5%), B flares 2/19 (11%). **Neurologic:** CR 12/13 (92%), PR 0%, NR 1/13 (8%), A flares 0%, B flares 1/13 (8%). **Musculoskeletal**: CR 17/20 (85%), PR 2/20 (10%), NR 1/20 (5%), A flares 0%, B flares 3/20 (15%). **Cardiorespiratory:** CR 7/7 (100%), PR 0%, NR 0%, A or B flares 0%. **Vasculitis**: CR 6/6 (100%), PR 0%, NR 0%, A flares 0%, B flares 1/6 (17%). **Haematologic:** CR 8/12 (67%), PR 0%, NR 4/12 (33%), A or B flares 0%. **BILAG median change**: from 14 (IQR 9-23; n = 39) to 3 (IQR 2-5; n = 37) at 26 weeks and to 4 (IQR 2-8; n = 31) at 40 weeks (p < 0.0001). **Relapses:** 24/28 (85.7%) patients with major or partial clinical response at 26 weeks and total follow-up of at least 18 months. **Time-to-relapse:** earlier relapse at 12 months (n = 14) and later relapse at median 33 months (n = 10).
Turner-Stokes et al. 2011 [142] **Prospective cohort**	n = 18 Female: 18 (100%) Mean age: 29.9 years (range 17 – 57)	Response was evaluated at 6 and 12 months following each cycle. CR defined as a change from a BILAG A or B score to a C or D score in every organ system.	**Median BILAG change after the 1st and 2nd cycle:** 6 months after the 1st cycle: from 12.5 to 8 (p < 0.01) 6 months after the 2nd cycle: from 13.5 to 8 (p < 0.01) 12 months after the 1st cycle: from 12.5 to 5 (p < 0.05) 12 months after the 2nd cycle: from 13.5 to 4 (p < 0.01)

	Joint: n=13; Kidney: n=12; Skin: n=10; Serositis: n=6; AIHA: n=2; Alopecia: n=2; Mouth ulcers: n=1; Neuropsychiatric: n=1; CNS vasculitis: n=1	PR defined as a change from a BILAG A or B to a C or D score in at least one system, but with persistence of one BILAG A or B score in another system. NR defined as a BILAG A or B score that remained unchanged after treatment. Index: BILAG	**Time-to-relapse:** 38% within 6 months and 82% within 12 months after the 1st cycle. 45% within 12 months after the 2nd cycle. Time-to-flare was significantly prolonged following the 2nd cycle vs. the 1st cycle ($X^2 = 32.39$; $p < 0.01$)
Pinto et al. 2011 [143] **Prospective cohort**	n = 42 Female: 35 (83.3%) Mean (±SD) age: 29.7 ± 8.9 years Kidney: n=32; Neuropsychiatric: n=12; Blood: n=11; Musculoskeletal: n=10; Cardiopulmonary: n=9	Clinical and laboratory variables were measured before initiating therapy and every 3 months thereafter. Response to treatment was evaluated through the reduction of the SELENA-SLEDAI score, as well as the number of subjects with hypocomplementemia (C3 and C4). Neuropsychiatric SLE: response was evaluated through clinical neurologic exam. Autoimmune cytopaenias: CR defined as haemoglobin levels of ≥12 g/dl and a platelet count of >150,000/mm3 without requiring additional corticosteroids within 3 months. Index: SELENA-SLEDAI	**Significant reduction in SELENA-SLEDAI score**: reduction >60% at 3 months ($p < 0.005$). Improvement in 9/12 (75%) neuropsychiatric symptoms and cytopaenias at 3 months. The number of patients with hypocomplementemia (C3 and C4) decreased significantly after 3 months: from 26 to 5 patients and 25 to 5 patients, respectively).
Fernández-Nebro et al. 2012 [60] **Retrospective cohort**	n = 128 Female: 115 (89.8%) Mean (±SD) age: 38.2 ± 12.1 years Musculoskeletal: n=42; Skin: n=25; Kidney: n=63; Blood: n=48; Neurological: n=27; Heart: n=18; Lung: n =22; Other: n=18	Rate of either CR or PR at 6 ± 3 months after the first course of RTX. CR defined as a SELENA-SLEDAI score of ≤2 points and a modified SELENA-SLEDAI Flare Index score of 0. PR defined by a reduction of at least 4 points in the SELENA-SLEDAI score with no new or worsening symptoms as measured by the SELENA-SLEDAI Flare Index. Index: SELENA-SLEDAI	**Response rate at 6 ± 3 months after the 1st course of RTX:** CR or PR: 73/116 (62.3%; 95% CI 49.3-79.1) CR: 22/116 (19.6%; 95% CI 12.3-29.7) PR: 51/116 (45.5%; 95% CI 36.1-55.2) **Clinical and serological response at 6 ± 3 months after 1st course of RTX**: Mean (±SD) SELENA-SLEDAI (n = 116): from 14.6 ± 10 to 4.8 ± 4.5, $p < 0.001$. **Joint involvement** (n = 45): from 54 (42.2%) to 4 (3.5%) patients, $p < 0.001$ **Skin manifestations** (n = 31): from 31 (24.2%) to 8 (7%) patients, $p < 0.001$ **Nasopharyngeal ulcers** (n =10): from 10 (7.8%) to 3 (2.6%)(patients, $p = 0.109$ **Thrombocytopaenia** (n = 21): from 21 (16.4%) to 3 (2.6%), $p < 0.001$ **Haemolytic anaemia** (n = 6): from 6 (4.7%) to 1 (1%), $p = 0.125$ **Systemic vasculitis** (n = 6): from 6 (4.7%) to 2 (1.7%), $p = 0.063$ **Pleuritis** (n = 8): from 8 (6.3%) to 1 (1%), $p = 0.031$ **Pericarditis** (n = 7): from 7 (5.5%) to 2 (1.7%), $p = 0.031$ **Fever** (n = 17): from 17 (13.3%) to 3 (2.6%), $p = 0.001$ **Response rate at the end of follow-up**: CR or PR: 97/125 (77.6%; 95% CI 62.9-94.7)

			PR: 47/125 (38.5%; 95% CI 29.8-47.8) **Median time to achieve best response** (n = 125): 6.5 months (IQR 5-8) **Relapse rate following the 1st course of RTX**: 37 patients (38.1%; 95% CI: 26.8-52.6) after a median of 10.8 months. **CR or PR at the end of follow-up:** Arthritis: 93% Skin: 87.5% Neuropsychiatric 73% Thrombocytopenia: 65% Severe generalised flare: 62%
Witt et al. 2013 [144] **Retrospective cohort** **(GRAID registry)**	n = 85 Female: 69 (81.0%) Mean age: 36.6 years Fatigue: n=41; Erythema: n=36; Anemia: n=33; Myalgia: n=29; Arthritis: n=25; Kidney: n=31	Efficacy assessments were restricted to a categorization of CR, PR and NR as judged at the discretion of the treating physician. Response was further evaluated by comparison of mean SELENA-SLEDAI scores at baseline and after last infusion. Index. SELENA-SLEDAI	**CR**: n = 37 (46.8%) **PR**: n = 27 (34.2%) **NR:** n = 15 (19.0%) **Mean SELENA-SLEDAI** scores decreased significantly from 12.2 to 3.3 during rituximab treatment (p<0.05). **Presence of signs and symptoms**: Improvement in major manifestations (p < 0.05 each). Fever: 20.0% to 8.2%. Weight loss: 11.8% to 2.4%. Fatigue: 48.2% to 28.2%. Skin symptoms: 42.4% to 21.2%. Mucocutaneous involvement: 21.2% to 10.6%. Raynaud's syndrome: 35.3% to 18.8%. Pleuritic symptoms: 12.9% to 3.5%. Anemia: 38.3% to 23.5%. Leucopenia: 20.5% to 9.1%. Thrombocytopenia: 32.9% to 11.8%. Glomerulonephritis: 36.5% to 21.5%. Other manifestations such as musculoskeletal and neurologic manifestations also improved but did not reach statistical significance. The proportion of patients with leukopenia was reduced significantly from 20.5% to 9.1% (p<0.05). Mean complement C3 and C4 levels increased from 68.3 to 77.5 mg/dl and from 10.8 to 12.4 mg/dl, respectively (not significant). The proportion of patients with elevated dsDNA antibody levels decreased from 73.4% to 62.2% (not significant).
Gómez et al. 2018 [145] **Retrospective cohort**	n = 20 Female: 16 (80.0%) Mean (±SD) age: 43.9 ± 15.8 years Arthritis: n=10; Kidney: n=8; Hematologic: n=6; Cutaneous: n=5; Pericarditis: n=3; Neurologic: n=1	Results were evaluated before and 3 months after each cycle of RTX. Clinical and laboratory variables were collected, as well as SLEDAI before and after treatment. Index: SLEDAI	**Median SLEDAI** Before: 10 (IQR 8-12); After: 4 (IQR 2-8) (p<0.001). Median ESR Before: 33.5 (IQR 15.2-54.7); After: 18.5 (IQR 5.7 – 27.7) (p = 0.017) Significant improvement of C4 levels after treatment (p = 0.014) No significant reduction of anti-dsDNA (p = 0.125)

Cassia et al. 2019 [130] **Retrospective cohort**	n = 147 Female: 134 (91.2%) Mean age: 44 (range 41 – 46) Musculoskeletal: n=87; Skin: n=80; Hematologic: n=63; Lung: n=24; Kidney: n=52; Neurologic: n = 22	Results were assessed 6 months after the first RTX course. CR was defined as a physician assessment of disease activity score of 0 or 1, a reduction in the ECLAM score of ≥50%, and a decrease in the dose of immunomodulating agents of ≥25% from baseline. PR was defined as a physician assessment of disease activity score of >0, a reduction in the ECLAM score of 25 – 50%, and a decrease in the dose of immunomodulating agents of 0 – 25%. Any other response was defined as a NR. Disease flares were defined as an increase in at least 2 of the 3 parameters (physician assessment of disease activity, ECLAM score, and number or dose of immunosuppressive agents or glucocorticoids).	**CR:** 67 patients (45%) **PR:** 41 patients (28%) **NR:** 39 patients (27%) **Mean ECLAM score**: from 4 (95% CI 3.65 – 4.34) to 1.9 (95% CI 1.66 – 2.14) at 6 months; $p < 0.0001$. Of the 67 patients who received a single course of RTX, 54 (80%) achieved a CR or PR, and 18 (33%) experienced a disease flare (51.5 flares per 100 patient-years). Of the 80 patients that received RTX as a maintenance treatment, 28 (35%) did not experience any flares during the maintenance period and were classified as sustained responders. Follow-up data were available for 21 of the 28 sustained responders. Ten (48%) of the 21 patients experienced a flare (27 flares per 100 patient-years).

*Patients could have more than one clinical manifestation of SLE.

AIHA: autoimmune haemolytic anaemia; anti-dsDNA: anti-double stranded DNA antibodies; BILAG: British Isles Lupus Assessment Group; CNS: central nervous system; CR: complete response; C3: complement component 3; C4: complement component 4; ECLAM: European Consensus Lupus Activity Measurement; ESR: erythrocyte sedimentation rate; IQR: interquartile range; NR: no response; PR: partial response; RTX: rituximab; SD: standard deviation; SLE: systemic lupus erythematosus; SELENA-SLEDAI: Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment- Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

Altres tractaments

Hi ha altres fàrmacs amb acció anti-cèl·lules B que tenen dades en pacients amb manifestacions no nefrològiques del LES, com obinutuzumab, epratuzumab i ofatumumab[146-148]. Algunes dades recolzen l'ús d'inhibidors del factor de supervivència de les cèl·lules B, com el belimumab, que ja ha sigut aprovat per l'Agència Europea del Medicament (EMA) per al LES[149]. Altres agents similars que tenen dades en pacients amb manifestacions no nefrològiques del LES són atacicept, bislimimod i tabalumab, però cap d'ells ha sigut aprovat per ara[150,151]. L'anifrolumab, un anticòs monoclonal de tipus immunoglobulina G1 kappa que s'uneix al receptor d'interferó tipus 1, sí que ha sigut aprovat per l'EMA per a pacients amb LES amb auto-anticossos positius i recentment s'ha comercialitzat i finançat a Espanya[54]. Altres tractaments que també han mostrat alguns resultats positius inclouen inhibidors de cèl·lules plasmàtiques (bortezomib i daratumumab)[152,153], inhibidors de la tirosina-cinasa (tofacitinib i fenebrutinib)[156,157] i forigerimod, un modulador de cèl·lules T CD4 que actualment s'està avaluant en un assaig clínic en fase III (clinicaltrials.gov ID: NCT02504645)[156]. L'iberdomida, un fàrmac modulador de la cereblon E3 ligasa està en avaluació en un assaig clínic en fase II amb resultats prometedors comparat amb placebo[157]. Finalment, un estudi recent ha mostrat resultats encoratjadors en 5 pacients amb LES tractats amb teràpia CAR-T CD19[159]. Actualment s'han iniciat diversos assaigs clínics amb teràpies avançades per a avaluar aquesta línia de tractament per als pacients amb malalties autoimmunitàries, com és el cas del LES (clinicaltrials.gov ID: NCT05798117, NCT05030779, NCT03030976, NCT05858684, NCT05474885, NCT05765006, NCT05869955)[158].

És d'interès recalcar que, malgrat que l'ús de belimumab està aprovat per al tractament de pacients amb LES sense afectació renal[149], els nostres resultats mostren que el seu ús va ser escàs en el nostre centre durant el període avaluat. Una de les raons principals va ser que la majoria de pacients no complien amb els criteris establerts pel CatSalut quant al seu ús, que inclouen: pacients adults amb LES amb una puntuació de més de 10 en l'escala SELENA-SLEDAI en el moment de la prescripció amb nivells de C3 i C4 disminuïts (menys de 90 mg/dl i menys de 10 mg/dl, respectivament) i nivells positius d'anticossos anti-dsDNA, que han estat rebent tractament immunosupressor (azatioprina,

micofenolat mofetil, ciclofosfamida, metotrexat inhibidors de la calcineurin o leflunomida) i/o dosis altes de corticoides durant els últims 6 mesos sense resposta i sense afectació renal activa ni manifestacions neurològiques[159]. A més, els pacients que havien rebut tractaments anti-cèl·lules B durant els últims 6 mesos també eren exclosos de rebre belimumab.

Limitacions del projecte

La principal limitació d'aquest projecte és que es tracta d'estudis observacionals retrospectius. Això implica que la interpretació dels resultats s'ha de realitzar tenint en compte els possibles riscs de biaix inherents a aquests tipus d'estudis. També cal tenir en compte que les dades van ser extretes de la història clínica electrònica dels pacients de manera retrospectiva, pel que hi pot haver resultats que no s'hagin registrat i, per tant, que no s'hagin pogut recollir per a l'estudi. D'altra banda, ambdós estudis són unicèntrics, per tant, els resultats poden no ser extrapolables a altres entorns on els pacients puguin ser diferents. També, com ja s'ha comentat prèviament, els pacients podien rebre altres tractaments concomitants i, a més, no hi ha un grup de control de pacients. Per tant, extraure conclusions dels resultats clínics observats pot ser més complicat perquè desconeixem en quina mesura es poden atribuir exclusivament als efectes del rituximab. De la mateixa manera, això també limita l'avaluació de la tolerabilitat i toxicitat del tractament.

Fortaleses del projecte

Una de les principals fortaleses d'aquest projecte és que s'ha realitzat en un hospital de tercer nivell amb la majoria d'especialitats mèdiques i quirúrgiques i amb un alt nivell de complexitat. Això ens ha permès recollir i analitzar dades locals que són representatives de la realitat dels nostres pacients tractats.

Els resultats d'aquests estudis ens han proporcionat informació que ens ha permès caracteritzar els pacients que reben tractament amb rituximab en condicions diferents a les aprovades en dues de les indicacions més freqüents en el nostre hospital.

Addicionalment, els pacients van ser visitats i seguits per un grup reduït d'experts: dos nefròlegs especialitzats en malaltia glomerular en el primer estudi i un internista especialitzat en lupus en el segon. Això redueix la variabilitat en les decisions en terapèutica i en l'avaluació dels resultats clínics del tractament, ja que tots els pacients van ser avaluats seguint els mateixos criteris.

A més, totes les sol·licituds d'ús de rituximab en condicions diferents a les aprovades van ser avaluades i aprovades pel Comitè d'Avaluació de Tractaments en Situacions Especials d'Ús (CATSEU) de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, fet que garanteix una avaluació exhaustiva de cada cas.

Reflexions finals del projecte

Els assaigs clínics no sempre ens poden donar la resposta que necessitem, ja que ens proporcionen dades d'una població homogènia seleccionada en condicions molt controlades i això, com ja hem comentat, pot diferir substancialment de la realitat dels pacients en la pràctica clínica. Una de les situacions en les que ens trobem amb poques dades és precisament en l'ús de medicaments en condicions diferents a les aprovades. És cert que les decisions clíniques s'han de fonamentar en evidències sòlides però sempre considerant el context de l'individu i la pràctica clínica habitual. Per tant, en aquest context, és inevitable recórrer a l'obtenció de dades observacionals. Si bé aquestes no poden substituir els resultats dels assaigs clínics com a estàndard de referència, sí que poden contribuir en la descripció de la resposta en el nostre entorn i generar noves hipòtesis que poden ser explorades.

En el context del CATSEU sovint es revisen sol·licituds d'utilització de medicaments en indicacions amb poques dades publicades disponibles i molt poca experiència d'ús. Per tant, quan aquestes sol·licituds s'aproven, és important fer-ne un seguiment i registrar-ne els resultats d'efectivitat i seguretat. Aquesta informació és útil per al propi pacient tractat i, a més, pot generar dades que poden ser d'utilitat per a prendre decisions futures en pacients similars per part dels clínics i en el marc del CATSEU. Tot i així, no sempre és possible realitzar aquest seguiment dels resultats per a tots els medicaments utilitzats en condicions diferents a les aprovades, ja que requereix uns recursos i sistematització del procés que sovint no s'ajusta a la realitat. Per això, en alguns casos s'ha prioritzat l'obtenció dels resultats dels medicaments més freqüentment sol·licitats al CATSEU.

Els resultats d'aquest projecte, que es va originar com a una iniciativa del CATSEU, proporcionen una visió de l'ús de rituximab en dues de les indicacions no aprovades més freqüentment sol·licitades en l'Hospital Universitari Vall d'Hebron: les glomerulonefritis i el lupus eritematós sistèmic.

Com s'ha vist en l'estudi 1, els resultats dels pacients amb NM i GCM tractats amb rituximab són, en general, positius. Per tant, és un tractament que genera moltes sol·licituds al CATSEU. En la instrucció 05/2010 del CatSalut es contempla la possibilitat

d'elaborar protocols terapèutics assistencials en el cas que s'identifiqui l'ús freqüent d'un medicament en condicions diferents a les autoritzades, respecte del qual hi hagi evidència suficient de la seva eficàcia i seguretat i tenint en compte les recomanacions emeses per l'AEMPS o pel CatSalut, si escau[17]. Per això, amb l'objectiu d'agilitzar el procés de revisió i aprovació per part del CATSEU i, per tant, l'inici del tractament amb rituximab per als pacients amb NM i GCM en l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, es va suggerir protocol·litzar l'ús de rituximab en aquestes dues indicacions. Actualment, encara no s'ha realitzat aquest protocol terapèutic, però s'espera que els resultats d'aquest projecte impliquin un pas endavant per a la seva elaboració.

En el cas del LES sense afectació renal, els resultats de l'estudi 2 han permès caracteritzar millor els pacients tractats i descriure la seva resposta quant a efectivitat i seguretat. Actualment hi ha diversos tractaments autoritzats per al tractament del LES i s'espera que el volum de sol·licituds de rituximab en aquesta indicació disminueixi, però tal i com s'ha descrit prèviament, hi ha alguns pacients amb LES refractari i/o corticodependent que es poden beneficiar d'aquest tractament. S'espera que aquests resultats puguin ser un suport més per a la presa de decisions, tant per als metges responsables del tractament dels pacients, com per al CATSEU.

Propostes de millora

Els resultats d'aquest projecte ens han aportat informació sobre l'ús de rituximab en indicacions no aprovades en l'Hospital Vall d'Hebron, però atesa la naturalesa unicèntrica dels estudis, probablement no són extrapolables a la realitat dels pacients d'altres centres. A més, realitzar aquest tipus d'estudis requereix un esforç proactiu i temps dels professionals implicats, pel que és inviable obtenir resultats en totes les indicacions i medicaments sol·licitats. Cal tenir en compte, també, que sovint aquests estudis no es poden realitzar atès el baix nombre de pacients tractats amb certes indicacions i/o medicaments, ja que la potència i validesa externa de l'estudi es veurien molt reduïdes.

Els principis ètics del Pla de Salut de Catalunya, establert en la Llei 15/1990, de 9 de juliol d'ordenació sanitària de Catalunya, i renovat cada 5 anys, inclouen: el respecte per a les persones, la justícia social i equitat, la cura de les persones i l'entorn i l'eficiència i sostenibilitat del sistema[160].

Actualment és difícil poder assegurar l'equitat en l'accés a medicaments en condicions diferents a les aprovades entre els pacients d'un mateix hospital i, encara més, entre els pacients de diferents centres, pel que cal prioritzar algunes mesures:

- realitzar un seguiment sistemàtic dels resultats d'efectivitat i tolerabilitat dels casos d'ús de medicaments en condicions no aprovades;
- sempre que sigui possible, s'hauria d'intentar acordar criteris d'ús amb els metges responsables del tractament en funció dels resultats observats i de la nova evidència que es vagi publicant;
- consensuar amb els clínics l'elaboració de protocols de tractament en aquelles patologies i tractaments més sol·licitats i per als que es disposi de suficient evidència.

La obtenció de dades en salut sobre l'ús en condicions diferents de les aprovades a nivell multicèntric és una mesura que podria ser un començament per a millorar l'equitat en el seu accés entre els diferents hospitals. Això podria ajudar a obtenir una visió general

d'aquesta activitat en els diferents centres de Catalunya i, posteriorment, prendre acció de millora.

Des de l'any 2012, el Sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT) disposa del Registre de Pacients i Tractaments (RPT) de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (MHDA), que inclou dades clíniques dels pacients tractats amb MHDA finançada pel CatSalut[161]. El registre es va crear com a part d'un conjunt d'accions per a garantir l'equitat en l'accés i la sostenibilitat del sistema. Així doncs, una possible línia futura per a optimitzar l'ús de medicaments en condicions diferents de les aprovades a Catalunya podria incloure la creació d'un registre multicèntric de pacients tractats en aquest context. Aquest registre permetria realitzar un seguiment de resultats en termes d'efectivitat i seguretat i de la despesa. Per tal d'assegurar un registre eficient i àgil, caldria dissenyar un registre senzill que inclogui únicament les variables més rellevants i, a més, disposar d'una captura automàtica de la informació des de la història clínica electrònica per a no crear una sobrecàrrega administrativa als professionals i per a garantir la fiabilitat i qualitat de les dades incorporades al registre.

Això suposa un gran repte tecnològic que ha d'anar precedit per una sèrie d'accions que permetin gestionar i donar respostes a les sol·licituds al CATSEU a través del SAP (en el cas de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron) i que aquesta informació sigui incorporada a la Història Clínica Compartida. Per tant, a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, un primer pas seria la incorporació de l'activitat del CATSEU al SAP. Una vegada posat en marxa aquest nou sistema en la història clínica electrònica en els diferents centres, es podria plantejar la creació del registre multicèntric. Segurament, es podrien identificar i avaluar les fortaleses i limitacions del ja existent RPT-MHDA per a la creació d'aquest nou registre.

Una de les estratègies incloses en el Pla de Salut de Catalunya 2021 – 2025, aprovat pel Govern de la Generalitat el desembre de 2021, és la transformació digital, que inclou l'estructuració de mecanismes d'intercanvi d'informació sanitària que afavoreixin el funcionament integrat del sistema de salut[162]. Durant aquest període es preveu el desplegament del Pla director de sistemes d'informació del SISCAT per a garantir la integració de dades de salut. Així doncs, sembla una bona oportunitat per a

desenvolupar una eina que permeti millorar i agilitzar el procés de recollida de dades en context de l'ús de medicaments en condicions diferents a les aprovades.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

1) Entre l'any 2013 i 2017 es van rebre a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron un total de 89 sol·licituds d'ús de rituximab per a pacients amb diferents tipus de glomerulonefritis, i entre l'any 2013 i 2020, 44 sol·licituds per a pacients amb manifestacions agudes no nefrològiques del LES.

2) D'entre les diferents glomerulonefritis, les més freqüents van ser la nefropatia membranosa idiopàtica, la glomerulonefritis associada a canvis mínims i la glomerulonefritis membranoproliferativa secundària.

3) El perfil de pacients amb glomerulonefritis per als quals es va sol·licitar rituximab van ser pacients amb malaltia avançada resistent a múltiples tractaments immunosupressors previs o corticodependent, que han estat poc representats als assaigs clínics.

4) Els millors resultats es van observar en els pacients amb nefropatia membranosa i en els pacients amb glomerulonefritis associada a canvis mínims, amb una taxa de remissió (parcial o completa) del 76,6 % i del 82,6 %, respectivament i amb diferències significatives en els nivells de proteïnúria abans i després del tractament.

5) La meitat dels pacients amb glomerulonefritis membranoproliferativa no van respondre a rituximab i no es van observar diferències significatives en els nivells de proteïnúria després del tractament comparat amb els nivells basals. Es van incloure tres pacients amb glomerulonefritis focal i segmentària, que no van respondre al tractament amb rituximab.

6) Cal interpretar els resultats d'aquest estudi tenint en compte que la majoria de pacients van rebre altres agents immunosupressors de manera concomitant i després del tractament amb rituximab, ja sigui per a mantenir la resposta o per a tractar nous brots.

7) La majoria de pacients amb manifestacions agudes no nefrològiques del LES incloses en el nostre estudi són dones joves amb una malaltia resistent a tractaments immunosupressors previs, i els principals motius per a la sol·licitud de rituximab van ser la presència de trombocitopènia, artritis, manifestacions neurològiques i lupus cutani.

8) Després de la majoria de cicles de rituximab en pacients amb manifestacions no nefrològiques del LES es va descriure una remissió parcial (70,5 %). La mediana en la puntuació de l'índex SLEDAI-2K va disminuir significativament després del tractament amb rituximab comparat amb la puntuació basal. Es va observar una disminució significativa en el nombre de brots abans i després del tractament amb rituximab

9) Els millors resultats es van observar en pacients amb trombocitopènia, amb una millora significativa en els recomptes de plaquetes abans i després del tractament, en els pacients amb lupus cutani i en aquells amb manifestacions neurològiques. En canvi, es van descriure pitjors resultats en els pacients amb manifestacions articulars com a simptomatologia principal.

10) La depleció dels nivells de cèl·lules B CD19+ s'ha utilitzat com a marcador de l'efecte biològic del rituximab, però no sempre s'ha relacionat amb una resposta clínica.

11) Els esdeveniments adversos identificats en el nostres estudis van ser similars als descrits en publicacions prèvies. Les infeccions van ser els esdeveniments adversos més freqüentment descrits en ambdós estudis, amb una taxa superior a la observada en els assaigs clínics.

12) Els resultats d'aquests estudis poden ser un suport més per a la presa de decisions, tant per als metges responsables del tractament dels pacients, com per al CATSEU.

13) Cal dur a terme accions per a millorar l'equitat en l'accés als medicaments en condicions diferents a les aprovades entre els pacients, com el registre i seguiment sistemàtic dels pacients tractats, l'acord de criteris d'ús i la creació de protocols de tractament per aquells medicaments i indicacions més freqüentment sol·licitats i que disposin de cert grau d'evidència.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. N Engl J Med. 2000 Jul 6;343(1):37-49. doi: 10.1056/NEJM200007063430107.

2. Jiménez-Dalmaroni MJ, Gerswhin ME, Adamopoulos IE. The critical role of toll-like receptors--From microbial recognition to autoimmunity: A comprehensive review. Autoimmun Rev. 2016 Jan;15(1):1-8. doi: 10.1016/j.autrev.2015.08.009.

3. Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immunity. N Engl J Med. 2000 Aug 3;343(5):338-44. doi: 10.1056/NEJM200008033430506.

4. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. Lancet. 2001 Jun 2;357(9270):1777-89. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04904-7.

5. Tedder TF, Klejman G, Schlossman SF, Saito H. Structure of the gene encoding the human B lymphocyte differentiation antigen CD20 (B1). J Immunol. 1989 Apr 1;142(7):2560-8.

6. Pavlasova G, Mraz M. The regulation and function of CD20: an "enigma" of B-cell biology and targeted therapy. Haematologica. 2020 Jun;105(6):1494-1506. doi: 10.3324/haematol.2019.243543.

7. Algino KM, Thomason RW, King DE, Montiel MM, Craig FE. CD20 (pan-B cell antigen) expression on bone marrow-derived T cells. Am J Clin Pathol. 1996 Jul;106(1):78-81.

8. Webendörfer M, Reinhard L, Stahl RAK, Wiech T, Mittrücker HW, Harendza S, et al. Rituximab Induces Complete Remission of Proteinuria in a Patient With Minimal Change Disease and No Detectable B Cells. Front Immunol. 2021 Feb 8;11:586012. doi: 10.3389/fimmu.2020.586012.

9. European Medicines Agency (EMA). Fitxa tècnica de rituximab (MabThera®) [Consultada el 15 d'octubre de 2023]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_es.pdf

10. Grillo-López AJ, White CA, Dallaire BK, Varns CL, Shen CD, Wei A, et al. Rituximab: the first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. Curr Pharm Biotechnol. 2000 Jul;1(1):1-9. doi: 10.2174/1389201003379059.

11. Li Y, Shi Y, He Z, Chen Q, Liu Z, Yu L, et al. The efficacy and safety of low-dose rituximab in immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. Platelets. 2019;30(6):690-697. doi: 10.1080/09537104.2019.1624706.

12. Organització Mundial de la Salut (OMS). Promoting rational use of medicines [Consultat el 14 d'octubre de 2023]. Disponible a: https://www.who.int/activities/promoting-rational-use-of-medicines

13. EUR-Lex. Access to European Union Law. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. [Consultat el 14 d'octubre de 2023]. Disponible a: https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0128:en:PDF

14. European Medicines Agency (EMA). Glossary: Off-label use. [Consultat el 14 d'octubre de 2023]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/glossary/label-use

15. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales [Consultat el 10 d'octubre de 2023]. Disponible a: http://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf

16. Boletín Oficial del Estado. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica [Consultat el 10 d'octubre de 2023]. Disponible a: https://www.boe.es/eli/es/l/2002/11/14/41/con

17. CatSalut. Instrucció 05/2010. Utilització de medicaments en condicions diferents a les establertes en la fitxa técnica [Consultat el 10 d'octubre de 2023]. Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/normatives_instruccions/2010/instruccio_05_2010_7_octubre/instruccio_05_2010.pdf

18. Gillis JZ, Dall'era M, Gross A, Yazdany J, Davis J. Six refractory lupus patients treated with rituximab: a case series. Arthritis Rheum. 2007 Apr 15;57(3):538-42. doi: 10.1002/art.22629.

19. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, Hachulla E, Jouenne R, Combe B, et al.; Club Rhumatismes et Inflammation. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. Arthritis Rheum. 2010 Aug;62(8):2458-66. doi: 10.1002/art.27541.

20. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. Lupus. 2009 Aug;18(9):767-76. doi: 10.1177/0961203309106174.

21. Melander C, Sallée M, Trolliet P, Candon S, Belenfant X, Daugas E, et al. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. Clin J Am Soc Nephrol. 2009 Mar;4(3):579-87. doi: 10.2215/CJN.04030808.

22. Díaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, Vital EM, Catapano F, Martínez-Berriotxoa A, et al.; UK-BIOGEAS Registry. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. Autoimmun Rev. 2012 Mar;11(5):357-64. doi: 10.1016/j.autrev.2011.10.009.

23. Trachana M, Koutsonikoli A, Farmaki E, Printza N, Tzimouli V, Papachristou F. Safety and efficacy of rituximab in refractory pediatric systemic lupus erythematosus

nephritis: a single-center experience of Northern Greece. Rheumatol Int. 2013 Mar;33(3):809-13. doi: 10.1007/s00296-011-2239-6.

24. Zachwieja J, Silska M, Ostalska-Nowicka D, Soltysiak J, Lipkowska K, Blumczynski A, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in children with primary glomerulonephritis. J Nephrol. 2012 Nov-Dec;25(6):1060-6. doi: 10.5301/jn.5000096.

25. Cravedi P, Remuzzi G, Ruggenenti P. Rituximab in primary membranous nephropathy: first-line therapy, why not? Nephron Clin Pract. 2014;128(3-4):261-9. doi: 10.1159/000368589.

26. Dahan K. Traitement de la glomérulonéphrite extramembraneuse [Membranous nephropathy: New insights in therapeutic approach]. Nephrol Ther. 2017 Apr;13 Suppl 1:S83-S87. French. doi: 10.1016/j.nephro.2017.02.002.

27. Angioi A, Lepori N, López AC, Sethi S, Fervenza FC, Pani A. Treatment of primary membranous nephropathy: where are we now? J Nephrol. 2018 Aug;31(4):489-502. doi: 10.1007/s40620-017-0427-5.

28. Rudnicki M. Rituximab for Treatment of Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathies. Biomed Res Int. 2017;2017:2180508. doi: 10.1155/2017/2180508.

29. Souqiyyeh MZ, Shaheen FA, Alsuwaida A, Alghonaim M, Alwakeel J, Mosa D, et al. Rituximab as a rescue therapy in patients with glomerulonephritis. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2015 Jan;26(1):47-55. doi: 10.4103/1319-2442.148733.

30. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, Witzig TE, Wallace ZS, Hart PA, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. Ann Rheum Dis. 2015 Jun;74(6):1171-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206605.

31. Della-Torre E, Lanzillotta M, Campochiaro C, Di-Colo G, Mancuso G, Capurso G, et al. Efficacy and safety of rituximab biosimilar (CT-P10) in IgG4-related disease: an observational prospective open-label cohort study. Eur J Intern Med. 2021 Feb;84:63-67. doi: 10.1016/j.ejim.2020.12.006.

32. Nepal G, Shing YK, Yadav JK, Rehrig JH, Ojha R, Huang DY, et al. Efficacy and safety of rituximab in autoimmune encephalitis: A meta-analysis. Acta Neurol Scand. 2020 Nov;142(5):449-459. doi: 10.1111/ane.13291.

33. Ramos-Casals M, García-Hernández FJ, de Ramón E, Callejas JL, Martínez-Berriotxoa A, Pallarés L, et al. BIOGEAS Study Group. Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. Clin Exp Rheumatol. 2010 Jul-Aug;28(4):468-76.

34. Danés I, Agustí A, Vallano A, Martínez J, Alerany C, Ferrer A, et al. Available evidence and outcome of off-label use of rituximab in clinical practice. Eur J Clin Pharmacol. 2013 Sep;69(9):1689-99. doi: 10.1007/s00228-013-1518-4.

35. Danés I, Agustí A, Vallano A, Alerany C, Martínez J, Bosch JA, et al. Outcomes of off-label drug uses in hospitals: a multicentric prospective study. Eur J Clin Pharmacol. 2014 Nov;70(11):1385-93. doi: 10.1007/s00228-014-1746-2.

36. Keri KC, Blumenthal S, Kulkarni V, Beck L, Chongkrairatanakul T. Primary membranous nephropathy: comprehensive review and historical perspective. Postgrad Med J. 2019 Jan;95(1119):23-31. doi: 10.1136/postgradmedj-2018-135729.

37. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med. 2009 Jul 2;361(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa0810457.

38. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, Cachanado M, Rousseau A, Wakselman L, et al.; GEMRITUX Study Group. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. J Am Soc Nephrol. 2017 Jan;28(1):348-358. doi: 10.1681/ASN.2016040449.

39. Fernández-Juárez G, Rojas-Rivera J, Logt AV, Justino J, Sevillano A, Caravaca-Fontán F, et al.; STARMEN Investigators. The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy. Kidney Int. 2021 Apr;99(4):986-998. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.014.

40. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int. Suppl. 2012, 2, 140.

41. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, Rovin BH, Lafayette RA, Aslam N, et al.; MENTOR Investigators. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. N Engl J Med. 2019 Jul 4;381(1):36-46. doi: 10.1056/NEJMoa1814427.

42. Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ. Primary glomerular disease. In The Kidney, 8th ed.; Brenner BM, Ed.; Saunders Elsevier: Philadelphia, PA, USA, 2008; pp. 987–1066.

43. Madanchi N, Bitzan M, Takano T. Rituximab in Minimal Change Disease: Mechanisms of Action and Hypotheses for Future Studies. Can J Kidney Health Dis. 2017 Mar 13;4:2054358117698667. doi: 10.1177/2054358117698667.

44. Gauckler P, Shin JI, Alberici F, Audard V, Bruchfeld A, Busch M, et al.; RITERM study group. Rituximab in adult minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis - What is known and what is still unknown? Autoimmun Rev. 2020 Nov;19(11):102671. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102671.

45. UpToDate. Clinical manifestations and diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults. [Consutat el 20 d'octubre de 2023]. Disponible a: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults?search=systemic%20lupus&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

46. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2019 Jun;78(6):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089.

47. Cobo-Ibáñez T, Loza-Santamaría E, Pego-Reigosa JM, Marqués AO, Rúa-Figueroa I, Fernández-Nebro A, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2014 Oct;44(2):175-85. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.04.002.

48. 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. doi: 10.1002/art.27233.

49. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al.; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. Arthritis Rheum. 2012 Apr;64(4):1215-26. doi: 10.1002/art.34359.

50. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al.; BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2011 Dec;63(12):3918-30. doi: 10.1002/art.30613.

51. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al.; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2011 Feb 26;377(9767):721-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2.

52. Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra SV, et al.; BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. Ann Rheum Dis. 2012 Nov;71(11):1833-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200831.

53. Iaccarino L, Andreoli L, Bocci EB, Bortoluzzi A, Ceccarelli F, Conti F, et al. Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study. J Autoimmun. 2018 Jan;86:1-8. doi: 10.1016/j.jaut.2017.09.004.

54. European Medicines Agency (EMA). Summary of Products Characteristics anifrolumab (Saphnelo®). [Consultat: 27 d'octubre de 2023]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saphnelo-epar-product-information_es.pdf

55. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford). 2005 Jul;44(7):902-6. doi: 10.1093/rheumatology/keh624.

56. Olfat M, Silverman ED, Levy DM. Rituximab therapy has a rapid and durable response for refractory cytopenia in childhood-onset systemic lupus erythematosus. Lupus. 2015 Aug;24(9):966-72. doi: 10.1177/0961203315578764.

57. Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W, Crowther MA, Ghanima W, Wang G, et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Haematol. 2015 Feb;2(2):e75-81. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00003-4.

58. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Nishimoto N, Miyasaka N, Sumida T, et al. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol. 2007;17(3):191-7. doi: 10.1007/s10165-007-0565-z.

59. Jónsdóttir T, Gunnarsson I, Mourão AF, Lu TY, van Vollenhoven RF, Isenberg D. Clinical improvements in proliferative vs membranous lupus nephritis following B-cell depletion: pooled data from two cohorts. Rheumatology (Oxford). 2010 Aug;49(8):1502-4. doi: 10.1093/rheumatology/keq055.

60. Fernández-Nebro A, de la Fuente JL, Carreño L, Izquierdo MG, Tomero E, Rúa-Figueroa I, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. Lupus. 2012 Sep;21(10):1063-76. doi: 10.1177/0961203312446627.

61. Ezeonyeji AN, Isenberg DA. Early treatment with rituximab in newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients: a steroid-sparing regimen. Rheumatology (Oxford). 2012 Mar;51(3):476-81. doi: 10.1093/rheumatology/ker337.

62. Aguirre C, García M. Evaluación de la causalidad en las comunicaciones de reacciones adversas a medicamentos. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia [Causality assessment in reports on adverse drug reactions. Algorithm of Spanish pharmacovigilance system]. Med Clin (Barc). 2016 Nov 18;147(10):461-464. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2016.06.012.

63. Real Decreto 577/2013 de 26 de Julio, Por el Que se Regula la Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. [Consultat el 13 d'octubre de 2023]. Disponible a: https://www.boe.es/buscar/pdf/2013/BOE-A-2013-8191-consolidado.pdf

64. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®) (2022). [Consultat 14 d'octubre de 2022] Available at: https://www.meddra.org/

65. R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL https://www.R-project.org/.

66. van Vollenhoven RF, Bertsias G, Doria A, Isenberg D, Morand E, Petri MA, et al. 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force. Lupus Sci Med. 2021 Nov;8(1):e000538. doi: 10.1136/lupus-2021-000538.

67. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. J Biomed Inform. 2009 Apr;42(2):377-81. doi: 10.1016/j.jbi.2008.08.010.

68. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al.; REDCap Consortium. The REDCap consortium: Building an international community of software

platform partners. J Biomed Inform. 2019 Jul;95:103208. doi: 10.1016/j.jbi.2019.103208.

69. García-López I, Fuentes-Ríos JE, Manrique-Rodríguez S, M Fernández-Llamazares C. Utilización de medicamentos en condiciones off-label y unlicensed: resultados de un estudio piloto realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos [Off-label and unlicensed drug use: Results from a pilot study in a pediatric intensive care unit]. An Pediatr (Barc). 2017 Jan;86(1):28-36. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2016.01.026.

70. Martínez CE, Martínez DPS, Gonzalo JJA. Antidepressant use and off-label prescribing in primary care in Spain (2013-2018). An Pediatr (Engl Ed). 2022 Oct;97(4):237-246. doi: 10.1016/j.anpede.2022.08.004.

71. Serrano A, Gálvez R, Paremés E, Navarro A, Ochoa D, Pérez C. Off-label pharmacological treatment for neuropathic pain: A Delphi study by the Spanish Pain Society Neuropathic Pain Task Force. Pain Pract. 2023 Feb;23(2):167-179. doi: 10.1111/papr.13176.

72. González-Bravo L, García JL, Privitera M, Rosado A. Off-label use of oral immunotherapy for rhinoconjunctivitis and asthma due to grass pollen: a safe and effective alternative in patients over 65 years old. A series of case reports. Curr Drug Saf. 2022 Oct 10. doi: 10.2174/1574886317666221010092132.

73. Camacho Arroyo MT, Rivas Paterna AB, Meneses Monroy A, Cabrera García L, Blázquez González P, Mancebo Salas N, et al. Off-label and unlicensed drug use in a pediatric intensive care unit of a tertiary care Spanish hospital. A descriptive study. Arch Argent Pediatr. 2023 Feb 1;121(1):e202102550. doi: 10.5546/aap.2021-02550.eng.

74. García-Sempere A, Hurtado I, Peiró S, Sánchez-Sáez F, Rodríguez-Bernal CL, Puig-Ferrer M, et al. Impact of Three Safety Interventions Targeting Off-Label Use of Immediate-Release Fentanyl on Prescription Trends: Interrupted Time Series Analysis. Front Pharmacol. 2022 Apr 5;13:815719. doi: 10.3389/fphar.2022.815719.

75. Alcalá C, Quintanilla-Bordás C, Gascón F, Sempere ÁP, Navarro L, Carcelén-Gadea M, et al. Effectiveness of rituximab vs. ocrelizumab for the treatment of primary progressive multiple sclerosis: a real-world observational study. J Neurol. 2022 Jul;269(7):3676-3681. doi: 10.1007/s00415-022-10989-0.

76. Kronbichler A, Kerschbaum J, Fernandez-Fresnedo G, Hoxha E, Kurschat CE, Busch M, et al. Rituximab treatment for relapsing minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis: a systematic review. Am J Nephrol. 2014;39(4):322-30. doi: 10.1159/000360908.

77. Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, Irazabal MV, Eirin A, Specks U, et al.; Mayo Nephrology Collaborative Group. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Dec;5(12):2188-98. doi: 10.2215/CJN.05080610.

78. van den Brand JAJG, Ruggenenti P, Chianca A, Hofstra JM, Perna A, Ruggiero B, et al. Safety of Rituximab Compared with Steroids and Cyclophosphamide for Idiopathic Membranous Nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2017 Sep;28(9):2729-2737. doi: 10.1681/ASN.2016091022.

79. Huang L, Dong QR, Zhao YJ, Hu GC. Rituximab for the management of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. Int Urol Nephrol. 2021 Jan;53(1):111-119. doi: 10.1007/s11255-020-02633-5.

80. Gauckler P, Shin JI, Alberici F, Audard V, Bruchfeld A, Busch M, et al.; RITERM study group. Rituximab in Membranous Nephropathy. Kidney Int Rep. 2021 Jan 13;6(4):881-893. doi: 10.1016/j.ekir.2020.12.035.

81. Floege J, Rovin BH. The STARMEN trial: rethinking calcineurin inhibitor therapy in membranous nephropathy. Kidney Int. 2021 Apr;99(4):811-813. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.019.

82. Hansrivijit P, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Ghahramani N. Rituximab therapy for focal segmental glomerulosclerosis and minimal change disease in adults: a systematic review and meta-analysis. BMC Nephrol. 2020 Apr 15;21(1):134. doi: 10.1186/s12882-020-01797-7.

83. Scheuermann RH, Racila E. CD19 antigen in leukemia and lymphoma diagnosis and immunotherapy. Leuk Lymphoma. 1995 Aug;18(5-6):385-97. doi: 10.3109/10428199509059636.

84. Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, Specks U, Herzenberg AM, Dillon JJ, et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. Kidney Int. 2008 Jan;73(1):117-25. doi: 10.1038/sj.ki.5002628.

85. Boyer-Suavet S, Andreani M, Lateb M, Savenkoff B, Brglez V, Benzaken S, et al. Neutralizing Anti-Rituximab Antibodies and Relapse in Membranous Nephropathy Treated With Rituximab. Front Immunol. 2020 Jan 13;10:3069. doi: 10.3389/fimmu.2019.03069.

86. Ruggenenti P, Chiurchiu C, Brusegan V, Abbate M, Perna A, Filippi C, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study. J Am Soc Nephrol. 2003 Jul;14(7):1851-7. doi: 10.1097/01.asn.0000071511.35221.b3.

87. Cravedi P, Ruggenenti P, Sghirlanzoni MC, Remuzzi G. Titrating rituximab to circulating B cells to optimize lymphocytolytic therapy in idiopathic membranous nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2007 Sep;2(5):932-7. doi: 10.2215/CJN.01180307.

88. Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, Specks U, Herzenberg AM, Dillon JJ, et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. Kidney Int. 2008 Jan;73(1):117-25. doi: 10.1038/sj.ki.5002628.

89. Fernandez-Fresnedo G, Segarra A, González E, Alexandru S, Delgado R, Ramos N, et al.; Trabajo de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN). Rituximab treatment of adult patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. Clin J Am Soc Nephrol. 2009 Aug;4(8):1317-23. doi: 10.2215/CJN.00570109.

90. Segarra A, Praga M, Ramos N, Polanco N, Cargol I, Gutierrez-Solis E, et al. Successful treatment of membranous glomerulonephritis with rituximab in calcineurin inhibitor-

dependent patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2009 Jun;4(6):1083-8. doi: 10.2215/CJN.06041108.

91. El-Zoghby ZM, Grande JP, Fraile MG, Norby SM, Fervenza FC, Cosio FG. Recurrent idiopathic membranous nephropathy: early diagnosis by protocol biopsies and treatment with anti-CD20 monoclonal antibodies. Am J Transplant. 2009 Dec;9(12):2800-7. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02851.x.

92. Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, Bonegio RG, Malik FA, Erickson SB, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2011 Aug;22(8):1543-50. doi: 10.1681/ASN.2010111125.

93. Cravedi P, Sghirlanzoni MC, Marasà M, Salerno A, Remuzzi G, Ruggenenti P. Efficacy and safety of rituximab second-line therapy for membranous nephropathy: a prospective, matched-cohort study. Am J Nephrol. 2011;33(5):461-8. doi: 10.1159/000327611.

94. Michel PA, Dahan K, Ancel PY, Plaisier E, Mojaat R, De Seigneux S, et al. Rituximab treatment for membranous nephropathy: a French clinical and serological retrospective study of 28 patients. Nephron Extra. 2011 Jan;1(1):251-61. doi: 10.1159/000333068.

95. Hoxha E, Stahl RA, Harendza S. Rituximab in adult patients with immunosuppressive-dependent minimal change disease. Clin Nephrol. 2011 Aug;76(2):151-8. doi: 10.5414/cn107092.

96. Sugiura H, Takei T, Itabashi M, Tsukada M, Moriyama T, Kojima C, et al. Effect of single-dose rituximab on primary glomerular diseases. Nephron Clin Pract. 2011;117(2):c98-105. doi: 10.1159/000319656.

97. Ruggenenti P, Cravedi P, Chianca A, Perna A, Ruggiero B, Gaspari F, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2012 Aug;23(8):1416-25. doi: 10.1681/ASN.2012020181.

98. Kong WY, Swaminathan R, Irish A. Our experience with rituximab therapy for adult-onset primary glomerulonephritis and review of literature. Int Urol Nephrol. 2013 Jun;45(3):795-802. doi: 10.1007/s11255-012-0206-0.

99. Busch M, Rüster C, Schinköthe C, Gerth J, Wolf G. Rituximab for the second- and third-line therapy of idiopathic membranous nephropathy: a prospective single center study using a new treatment strategy. Clin Nephrol. 2013 Aug;80(2):105-13. doi: 10.5414/CN107912.

100. Munyentwali H, Bouachi K, Audard V, Remy P, Lang P, Mojaat R, et al. Rituximab is an efficient and safe treatment in adults with steroid-dependent minimal change disease. Kidney Int. 2013 Mar;83(3):511-6. doi: 10.1038/ki.2012.444.

101. Guitard J, Hebral AL, Fakhouri F, Joly D, Daugas E, Rivalan J, et al. Rituximab for minimal-change nephrotic syndrome in adulthood: predictive factors for response, long-term outcomes and tolerance. Nephrol Dial Transplant. 2014 Nov;29(11):2084-91. doi: 10.1093/ndt/gfu209.

102. Bruchfeld A, Benedek S, Hilderman M, Medin C, Snaedal-Jonsdottir S, Korkeila M. Rituximab for minimal change disease in adults: long-term follow-up. Nephrol Dial Transplant. 2014 Apr;29(4):851-6. doi: 10.1093/ndt/gft312.

103. Ruggenenti P, Debiec H, Ruggiero B, Chianca A, Pellé T, Gaspari F, et al. Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody Titer Predicts Post-Rituximab Outcome of Membranous Nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2015 Oct;26(10):2545-58. doi: 10.1681/ASN.2014070640.

104. Roccatello D, Sciascia S, Di Simone D, Solfietti L, Naretto C, Fenoglio R, et al. New insights into immune mechanisms underlying response to Rituximab in patients with membranous nephropathy: A prospective study and a review of the literature. Autoimmun Rev. 2016 Jun;15(6):529-38. doi: 10.1016/j.autrev.2016.02.014.

105. Fiorentino M, Tondolo F, Bruno F, Infante B, Grandaliano G, Gesualdo L, et al. Treatment with rituximab in idiopathic membranous nephropathy. Clin Kidney J. 2016 Dec;9(6):788-793. doi: 10.1093/ckj/sfw091.

106. Ren H, Lin L, Shen P, Li X, Xie J, Pan X, et al. Rituximab treatment in adults with refractory minimal change disease or focal segmental glomerulosclerosis. Oncotarget. 2017 Oct 15;8(55):93438-93443. doi: 10.18632/oncotarget.21833.

107. Papakrivopoulou E, Shendi AM, Salama AD, Khosravi M, Connolly JO, Trompeter R. Effective treatment with rituximab for the maintenance of remission in frequently relapsing minimal change disease. Nephrology (Carlton). 2016 Oct;21(10):893-900. doi: 10.1111/nep.12744.

108. Aleš Rigler A, Jerman A, Orsag A, Kojc N, Kovač D, Škoberne A, et al. Rituximab for the treatment of membranous nephropathy: a single-center experience. Clin Nephrol. 2017 Supplement 1;88(13):27-31. doi: 10.5414/CNP88FX07.

109. Moroni G, Depetri F, Del Vecchio L, Gallelli B, Raffiotta F, Giglio E, et al. Low-dose rituximab is poorly effective in patients with primary membranous nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2017 Oct 1;32(10):1691-1696. doi: 10.1093/ndt/gfw251.

110. Esposito P, Grosjean F, Mangione F, Domenech MV, Rampino T. Rituximab in primary membranous nephropathy: beyond a B-cell-centered paradigm? Clin Exp Nephrol. 2018 Feb;22(1):208-209. doi: 10.1007/s10157-017-1437-2.

111. DaSilva I, Huerta A, Quintana L, Redondo B, Iglesias E, Draibe J, et al.; Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Rituximab for Steroid-Dependent or Frequently Relapsing Idiopathic Nephrotic Syndrome in Adults: A Retrospective, Multicenter Study in Spain. BioDrugs. 2017 Jun;31(3):239-249. doi: 10.1007/s40259-017-0221-x.

112. Roccatello D, Sciascia S, Rossi D, Alpa M, Naretto C, Radin M, et al. High-Dose Rituximab Ineffective for Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Long-Term Observation Study. Am J Nephrol. 2017;46(2):108-113. doi: 10.1159/000477944.

113. King C, Logan S, Smith SW, Hewins P. The efficacy of rituximab in adult frequently relapsing minimal change disease. Clin Kidney J. 2017 Feb;10(1):16-19. doi: 10.1093/ckj/sfw100.

114. Bagchi S, Subbiah AK, Bhowmik D, Mahajan S, Yadav RK, Kalaivani M, et al. Low-dose Rituximab therapy in resistant idiopathic membranous nephropathy: single-center experience. Clin Kidney J. 2018 Jun;11(3):337-341. doi: 10.1093/ckj/sfx105.

115. Wang X, Cui Z, Zhang YM, Qu Z, Wang F, Meng LQ, et al. Rituximab for non-responsive idiopathic membranous nephropathy in a Chinese cohort. Nephrol Dial Transplant. 2018 Sep 1;33(9):1558-1563. doi: 10.1093/ndt/gfx295.

116. Cortazar FB, Rosenthal J, Laliberte K, Niles JL. Continuous B-cell depletion in frequently relapsing, steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome. Clin Kidney J. 2018 Jul 24;12(2):224-231. doi: 10.1093/ckj/sfy067.

117. Fenoglio R, Sciascia S, Beltrame G, Mesiano P, Ferro M, Quattrocchio G, et al. Rituximab as a front-line therapy for adult-onset minimal change disease with nephrotic syndrome. Oncotarget. 2018 Jun 22;9(48):28799-28804. doi: 10.18632/oncotarget.25612.

118. Colliou E, Karras A, Boffa JJ, Ribes D, Garrouste C, Quintrec ML, et al. Outcomes of Older Patients (≥60 years) with New-Onset Idiopathic Nephrotic Syndrome Receiving Immunosuppressive Regimen: A Multicentre Study of 116 Patients. J Clin Med. 2019 Mar 2;8(3):298. doi: 10.3390/jcm8030298.

119. Ramachandran R, Bharati J, Rao I, Kashif AW, Nada R, Minz R, et al. Persistent CD-19 depletion by rituximab is cost-effective in maintaining remission in calcineurin-inhibitor dependent podocytopathy. Nephrology (Carlton). 2019 Dec;24(12):1241-1247. doi: 10.1111/nep.13554.

120. Tedesco M, Mescia F, Pisani I, Allinovi M, Casazza G, Del Vecchio L, et al.; Italian Society of Nephrology Immunopathology Working Group; Cirami L, Scolari F, Vaglio A, Alberici F. The Role of Rituximab in Primary Focal Segmental Glomerular Sclerosis of the Adult. Kidney Int Rep. 2022 May 30;7(8):1878-1886. doi: 10.1016/j.ekir.2022.05.024.

121. Wang YW, Wang XH, Wang HX, Yu RH. Successful treatment of patients with refractory idiopathic membranous nephropathy with low-dose Rituximab: A single-center experience. World J Clin Cases. 2023 Jan 26;11(3):566-575. doi: 10.12998/wjcc.v11.i3.566.

122. Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, Terriou L, Viallard JF, Cheze S, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. Blood. 2014 Nov 20;124(22):3228-36. doi: 10.1182/blood-2014-06-582346.

123. Jiang B, Li T, Guo L, Shen H, Ye S, Chen S. Efficacy and Safety of Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus and Sjögren Syndrome Patients With Refractory Thrombocytopenia: A Retrospective Study of 21 Cases. J Clin Rheumatol. 2015 Aug;21(5):244-50. doi: 10.1097/RHU.0000000000000273.

124. Serris A, Amoura Z, Canouï-Poitrine F, Terrier B, Hachulla E, Costedoat-Chalumeau N, et al. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias: A multicenter retrospective cohort study of 71 adults. Am J Hematol. 2018 Mar;93(3):424-429. doi: 10.1002/ajh.24999.

125. Sun F, Chen J, Wu W, Geng S, Xu W, Sun S, et al. Rituximab or cyclosporin in refractory immune thrombocytopenia secondary to connective tissue diseases: a real-world observational retrospective study. Clin Rheumatol. 2020 Oct;39(10):3099-3104. doi: 10.1007/s10067-020-05152-x.

126. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2021 Jan;80(1):14-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272.

127. Zhang S, Jiang N, Wang L, Zhang L, Chen H, Li M, et al. A modified regimen of low-dose rituximab therapy for patients with refractory immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. Ther Adv Chronic Dis. 2021 Oct 10;12:20406223211048643. doi: 10.1177/20406223211048643.

128. Smith KG, Jones RB, Burns SM, Jayne DR. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment. Arthritis Rheum. 2006 Sep;54(9):2970-82. doi: 10.1002/art.22046.

129. Catapano F, Chaudhry AN, Jones RB, Smith KG, Jayne DW. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus. Nephrol Dial Transplant. 2010 Nov;25(11):3586-92. doi: 10.1093/ndt/gfq256.

130. Cassia MA, Alberici F, Jones RB, Smith RM, Casazza G, Urban ML, et al. Rituximab as Maintenance Treatment for Systemic Lupus Erythematosus: A Multicenter Observational Study of 147 Patients. Arthritis Rheumatol. 2019 Oct;71(10):1670-1680. doi: 10.1002/art.40932.

131. Vital EM, Dass S, Buch MH, Henshaw K, Pease CT, Martin MF, et al. B cell biomarkers of rituximab responses in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2011 Oct;63(10):3038-47. doi: 10.1002/art.30466.

132. Reddy V, Jayne D, Close D, Isenberg D. B-cell depletion in SLE: clinical and trial experience with rituximab and ocrelizumab and implications for study design. Arthritis Res Ther. 2013;15 Suppl 1(Suppl 1):S2. doi: 10.1186/ar3910.

133. Scherlinger M, Carcaud C, Truchetet ME, Barnetche T, Duffau P, Couzi L, et al. Rituximab in moderate to severe non-renal systemic lupus erythematosus: a reanalysis of the EXPLORER study. Ann Rheum Dis. 2019 Jul;78(7):1007-1010. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214833.

134. Faustini F, Sippl N, Stålesen R, Chemin K, Dunn N, Fogdell-Hahn A, et al. Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: Transient Effects on Autoimmunity Associated Lymphocyte Phenotypes and Implications for Immunogenicity. Front Immunol. 2022 Apr 8;13:826152. doi: 10.3389/fimmu.2022.826152.

135. Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein M, Isenberg DA. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: long-term follow-up and predictors of response. Ann Rheum Dis. 2007 Sep;66(9):1259-62. doi: 10.1136/ard.2006.067124.

136. Mahévas M, Michel M, Weill JC, Reynaud CA. Long-lived plasma cells in autoimmunity: lessons from B-cell depleting therapy. Front Immunol. 2013 Dec 27;4:494. doi: 10.3389/fimmu.2013.00494.

137. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Arend LJ, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. Arthritis Rheum. 2004 Aug;50(8):2580-9. doi: 10.1002/art.20430.

138. Lu TY, Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein M, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. Arthritis Rheum. 2009 Apr 15;61(4):482-7. doi: 10.1002/art.24341.

139. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M, Soto-Vega E, Beltran-Castillo A, Jimenez-Hernandez M, et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. Lupus. 2010 Feb;19(2):213-9. doi: 10.1177/0961203309351541.

140. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A, et al.; Club Rheumatismes et Inflammation (CRI). Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. Ann Rheum Dis. 2005 Jun;64(6):913-20. doi: 10.1136/ard.2004.029694.

141. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, Imura Y, Fujii T, Nakayamada S, et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. Ann Rheum Dis. 2007 Apr;66(4):470-5. doi: 10.1136/ard.2006.057885.

142. Turner-Stokes T, Lu TY, Ehrenstein MR, Giles I, Rahman A, Isenberg DA. The efficacy of repeated treatment with B-cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: an evaluation. Rheumatology (Oxford). 2011 Aug;50(8):1401-8. doi: 10.1093/rheumatology/ker018.

143. Pinto LF, Velásquez CJ, Prieto C, Mestra L, Forero E, Márquez JD. Rituximab induces a rapid and sustained remission in Colombian patients with severe and refractory systemic lupus erythematosus. Lupus. 2011 Oct;20(11):1219-26. doi: 10.1177/0961203311409273.

144. Witt M, Grunke M, Proft F, Baeuerle M, Aringer M, Burmester G, et al.; German Registry of Autoimmune Diseases (GRAID) Investigators. Clinical outcomes and safety of rituximab treatment for patients with systemic lupus erythematosus (SLE) - results from a nationwide cohort in Germany (GRAID). Lupus. 2013 Oct;22(11):1142-9. doi: 10.1177/0961203313503912.

145. Gómez VJ, Carrión-Barberá I, Salman Monte TC, Acosta A, Torrente-Segarra V, Monfort J. Effectiveness and Safety of Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: A Case Series Describing the Experience of 2 Centers. Reumatol Clin (Engl Ed). 2020 Sep-Oct;16(5 Pt 2):391-395. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2018.08.012.

146. Arnold J, Dass S, Twigg S, Jones CH, Rhodes B, Hewins P, et al. Efficacy and safety of obinutuzumab in systemic lupus erythematosus patients with secondary non-response to rituximab. Rheumatology (Oxford). 2022 Nov 28;61(12):4905-4909. doi: 10.1093/rheumatology/keac150.

147. Clowse ME, Wallace DJ, Furie RA, Petri MA, Pike MC, Leszczyński P, et al.; EMBODY Investigator Group. Efficacy and Safety of Epratuzumab in Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus: Results From Two Phase III Randomized,

Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. Arthritis Rheumatol. 2017 Feb;69(2):362-375. doi: 10.1002/art.39856.

148. Masoud S, McAdoo SP, Bedi R, Cairns TD, Lightstone L. Ofatumumab for B cell depletion in patients with systemic lupus erythematosus who are allergic to rituximab. Rheumatology (Oxford). 2018 Jul 1;57(7):1156-1161. doi: 10.1093/rheumatology/key042.

149. European Medicines Agency (EMA). Summary of Products Characteristics belimumab (Benlysta®). [Consultat el 27 d'octubre de 2023]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/benlysta-epar-product-information_es.pdf

150. Merrill JT, Wallace DJ, Wax S, Kao A, Fraser PA, Chang P, et al.; ADDRESS II Investigators. Efficacy and Safety of Atacicept in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Twenty-Four-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Arm, Phase IIb Study. Arthritis Rheumatol. 2018 Feb;70(2):266-276. doi: 10.1002/art.40360.

151. Isenberg DA, Petri M, Kalunian K, Tanaka Y, Urowitz MB, Hoffman RW, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Ann Rheum Dis. 2016 Feb;75(2):323-31. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207653.

152. Ishii T, Tanaka Y, Kawakami A, Saito K, Ichinose K, Fujii H, et al. Multicenter double-blind randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and safety of bortezomib as a treatment for refractory systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol. 2018 Nov;28(6):986-992. doi: 10.1080/14397595.2018.1432331.

153. Ostendorf L, Burns M, Durek P, Heinz GA, Heinrich F, Garantziotis P, et al. Targeting CD38 with Daratumumab in Refractory Systemic Lupus Erythematosus. N Engl J Med. 2020 Sep 17;383(12):1149-1155. doi: 10.1056/NEJMoa2023325.

154. Hasni SA, Gupta S, Davis M, Poncio E, Temesgen-Oyelakin Y, Carlucci PM, et al. Phase 1 double-blind randomized safety trial of the Janus kinase inhibitor tofacitinib in systemic lupus erythematosus. Nat Commun. 2021 Jun 7;12(1):3391. doi: 10.1038/s41467-021-23361-z.

155. Isenberg D, Furie R, Jones NS, Guibord P, Galanter J, Lee C, et al. Efficacy, Safety, and Pharmacodynamic Effects of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Fenebrutinib (GDC-0853) in Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Arthritis Rheumatol. 2021 Oct;73(10):1835-1846. doi: 10.1002/art.41811.

156. ClinicalTrials.gov [Consultat el 28 de juny de 2023]. Disponible a: https://clinicaltrials.gov/

157. Merrill JT, Werth VP, Furie R, van Vollenhoven R, Dörner T, Petronijevic M, et al. Phase 2 Trial of Iberdomide in Systemic Lupus Erythematosus. N Engl J Med. 2022 Mar 17;386(11):1034-1045. doi: 10.1056/NEJMoa2106535.

158. Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, Böltz S, Wilhelm A, Aigner M, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. Nat Med. 2022 Oct;28(10):2124-2132. doi: 10.1038/s41591-022-02017-5.

159. CatSalut. Criteris clínics d'indicació i seguiment de belimumab (Benlysta®) [Consultat el 12 d'ocubre de 2023]. Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/belimumab/criteris_belimumab.pdf

160. Llei 15/1990, de 9 de juliol, d'ordenació sanitària de Catalunya. Diari Oficial de la Generalitat, núm. 1324 [Consultada el 17 d'agost de 2023]. Disponible a: https://portaldogc.gencat.cat/utilsEADOP/PDF/1324/1794998.pdf

161. CatSalut. Instrucció 05/2017, Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica del CatSalut. [Consultat el 17 d'agost de 2023]. Disponible a: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/2965/catsalut_instruccio_05_2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y

162. Pla de Salut de Catalunya 2021-2025 [Internet]. Barcelona: Direcció General de Planificació de Salut. 2021 [Consultat el 17 d'agost de 2023]. Disponible a: https://salutweb.gencat.cat/web/.content/_departament/pla-de-salut/pla-de-salut-2021-2025/resum-grafic-PS.pdf

ANNEXOS

Annex 1. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales

I. DISPOSICIONES GENERALES

MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL

12002 *Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.*

La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, establece en su artículo 24 las garantías de disponibilidad de medicamentos en situaciones específicas y autorizaciones especiales.

En el apartado 3 de dicho artículo, se posibilita la prescripción y aplicación de medicamentos no autorizados a pacientes no incluidos en un ensayo clínico con el fin de atender necesidades especiales de tratamientos de situaciones clínicas de pacientes concretos; este acceso a medicamentos en investigación se conoce como uso compasivo. Según lo previsto en el Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos, sería de aplicación en situaciones clínicas comprometidas, entendiéndose como tales las enfermedades crónicas o gravemente debilitantes o aquellas que ponen en peligro la vida del paciente, y que no pueden ser tratadas satisfactoriamente con un medicamento autorizado y comercializado. Por las características de estas situaciones, el uso compasivo se circunscribe al ámbito hospitalario.

El citado Reglamento (CE) n.º 726/2004 establece la conveniencia de un enfoque común en los Estados miembros en materia de criterios y condiciones para el uso compasivo de nuevos medicamentos antes de su autorización, y contempla un procedimiento de consulta al Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos estableciendo la posibilidad de elaborar protocolos de utilización con el objetivo de garantizar la equidad en el acceso a estos medicamentos en la Unión Europea. Dichos protocolos, denominados en este real decreto autorizaciones temporales de utilización, posibilitan, además, agilizar los trámites administrativos en estas situaciones clínicas comprometidas, ya que los pacientes que reúnan los requisitos indicados en el mismo podrían acceder al medicamento sin necesidad de una autorización individualizada de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

El artículo 24, apartado 3, de la Ley 29/2006, de 26 de julio, señala así mismo que el Ministro de Sanidad y Consumo establecerá las condiciones para la prescripción de medicamentos autorizados cuando se utilicen en condiciones distintas a las autorizadas, lo que en cualquier caso tendrá carácter excepcional.

Este precepto tiene su origen en el hecho de que existen algunas circunstancias en las que los datos clínicos que avalan un determinado uso terapéutico para un medicamento ya autorizado, no se encuentran recogidos en la ficha técnica del medicamento. Ello puede ser especialmente relevante en áreas terapéuticas en las que la actividad investigadora es muy intensa y el ritmo de evolución del conocimiento científico puede preceder a los trámites necesarios para incorporar dichos cambios en la ficha técnica del medicamento. También existen condiciones de uso establecidas en la práctica clínica, pero no contempladas en la autorización del medicamento, a menudo por ausencia de interés comercial para la realización de los estudios necesarios para obtener la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Estos usos excepcionales de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas caen dentro de la esfera de la práctica clínica, y por tanto, en el ámbito de responsabilidad del médico prescriptor, no requiriéndose una autorización caso por caso. No obstante, existen ciertas situaciones en las que es recomendable que la Agencia

cve: BOE-A-2009-12002

Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emita una recomendación basada en la evidencia disponible en materia de eficacia y seguridad.

Hasta la fecha, el uso en condiciones diferentes de las autorizadas en el ámbito hospitalario, estaba sujeto al régimen establecido para el uso compasivo de medicamentos en investigación, por lo que es necesario establecer un procedimiento diferenciado para estas dos situaciones.

Por otra parte, el artículo 24, en su apartado 4, de la Ley 29/2006, de 26 de julio, establece la posibilidad de autorizar la importación de medicamentos no autorizados y destinados a su utilización en España, siempre que estén legalmente autorizados en otros países, cuando ello resulte imprescindible para la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de patologías concretas por no existir en España alternativa adecuada autorizada para esa indicación concreta o por situaciones de desabastecimiento.

En todos estos casos de uso de medicamentos en condiciones especiales se debe aplicar escrupulosamente lo establecido por la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, que establece el derecho del paciente o usuario a decidir libremente, después de recibir la información adecuada, entre las opciones clínicas disponibles y establece asimismo las condiciones para obtener el consentimiento del paciente tras proporcionarle la información pertinente.

En el marco del Plan de Reducción de Cargas Administrativas y de Mejora de la Regulación, es necesario simplificar las cargas administrativas para los solicitantes y aprovechar las ventajas que aportan las tecnologías de la información y la comunicación. Por ello, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios posibilitará la presentación telemática de las solicitudes contempladas en esta disposición y elaborará las instrucciones que recojan los modelos de solicitud simplificados.

Este real decreto tiene carácter de legislación de productos farmacéuticos a los efectos previstos en el artículo 149.1.16.ª de la Constitución y se adopta en desarrollo del artículo 24, apartados 3 y 4, y disposición final quinta de la Ley 29/2006, de 26 de julio, por lo que, junto con las disposiciones sobre dispensación de medicamentos que regulan los artículos 26 y 40 del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de disponesación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, se completa el desarrollo reglamentario del artículo 24 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, sin perjuicio de la aplicación directa de su apartado 5 en los casos de propagación supuesta o confirmada de agentes patógenos o químicos, toxinas o radiación nuclear.

Finalmente, en el proceso de elaboración de esta norma se ha consultado, entre otros, a las comunidades autónomas, al Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y a los sectores afectados.

En su virtud, a propuesta de la Ministra de Sanidad y Política Social, con la aprobación previa de la Ministra de Administraciones Públicas, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 19 de junio de 2009.

CAPÍTULO I

Disposiciones generales

Artículo 1. *Objeto y ámbito de aplicación.*

1. En aplicación de lo dispuesto en los apartados 3 y 4 del artículo 24 de la Ley 29/2006, 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, mediante este real decreto se establecen:

a) Los requisitos para el uso compasivo, en condiciones excepcionales, de medicamentos en fase de investigación clínica en pacientes que no formen parte de un ensayo clínico.

cve: BOE-A-2009-12002

b) Las condiciones para la prescripción de medicamentos autorizados cuando se utilicen en condiciones distintas a las autorizadas, que en todo caso tendrá carácter excepcional.

c) El acceso de medicamentos no autorizados en España siempre que estén legalmente comercializados en otros Estados.

2. Queda excluido del ámbito de aplicación de este real decreto la utilización de un medicamento cuando su objetivo sea la investigación. Dicha práctica deberá considerarse como un ensayo clínico y seguir la normativa al respecto.

Artículo 2. *Definiciones.*

A los efectos de este real decreto se entenderá por:

1. Uso compasivo de medicamentos en investigación: utilización de un medicamento antes de su autorización en España en pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado. El medicamento de que se trate deberá estar sujeto a una solicitud de autorización de comercialización, o bien deberá estar siendo sometido a ensayos clínicos.

2. Uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas: el uso de medicamentos en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada.

3. Acceso a medicamentos no autorizados en España: utilización de medicamentos autorizados en otros países pero no autorizados en España, cuando no cumplan con la definición de uso compasivo de medicamentos en investigación.

Artículo 3. *Garantías de transparencia.*

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (en adelante la Agencia) asegurará el acceso a sus decisiones y recomendaciones contempladas en este real decreto a los centros sanitarios, a las autoridades competentes de las comunidades autónomas, al titular de la autorización de comercialización del medicamento o su representante, al solicitante de la autorización de comercialización o al promotor del medicamento en investigación, preservando, en todo caso, el cumplimiento de lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Artículo 4. *Cobertura de responsabilidad.*

La cobertura de la responsabilidad por los daños derivados de los supuestos previstos en este real decreto se regirá por lo dispuesto en el artículo 46 de la Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias.

Artículo 5. *Importaciones.*

Cuando los medicamentos destinados a los usos regulados en este real decreto, requieran ser importados, tal circunstancia deberá constar en las solicitudes previstas en los capítulos II y IV.

Artículo 6. *Presentación telemática de las solicitudes.*

Las solicitudes contempladas en este real decreto, salvo en casos excepcionales y debidamente justificados, se presentarán por vía o medios telemáticos a la Agencia conforme a lo previsto en el artículo 27.6 de la Ley 11/2007, de 22 de junio, de acceso electrónico de los ciudadanos a los Servicios Públicos.

Asimismo, las solicitudes deberán preservar el cumplimiento de lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, y en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.

cve: BOE-A-2009-12002

CAPÍTULO II

Uso compasivo de medicamentos en investigación

Artículo 7. *Acceso al uso compasivo de medicamentos en investigación.*

1. De acuerdo con los requisitos establecidos en este capítulo, la Agencia podrá autorizar el uso compasivo de medicamentos en investigación, cuando se verifiquen los supuestos recogidos en la definición dada a este término en el artículo 2.1.

Con carácter previo, el promotor del ensayo clínico o el solicitante de la autorización de comercialización deberán manifestar su disposición a suministrar el medicamento en investigación para uso compasivo, así como cualquier otra información relevante al respecto.

2. El acceso al uso de medicamentos en investigación podrá efectuarse mediante uno de los siguientes procedimientos:

a) Autorización de acceso individualizado.
b) Autorizaciones temporales de utilización.

Artículo 8. *Procedimiento para la autorización de acceso individualizado.*

1. El centro hospitalario solicitará el acceso a medicamentos en investigación de forma individualizada a la Agencia, previo visto bueno de la Dirección del centro. La solicitud se acompañará de la siguiente documentación:

a) El informe clínico del médico responsable en el que se justifique la necesidad del medicamento para el paciente. El informe deberá adjuntar la documentación que apoye la necesidad de administrar el medicamento al paciente (motivo por el que no puede tratarse de forma satisfactoria con las alternativas terapéuticas autorizadas, datos que apoyan el uso del medicamento para el paciente y razones por las cuales el paciente no puede ser incluido en un ensayo clínico). Deberá indicarse la duración prevista del tratamiento.

b) La conformidad del promotor de los ensayos clínicos o del solicitante de la autorización de comercialización en los casos que así lo requiera.

c) El número de envases requeridos.

2. El consentimiento informado del paciente o de su representante, si bien será imprescindible antes de la administración del medicamento, no formará parte de la solicitud de autorización a la Agencia.

3. En el caso de que la solicitud no reúna los requisitos establecidos, se requerirá al solicitante para que subsane las deficiencias en el plazo máximo de 10 días, con indicación de que si así no lo hiciera se le tendrá por desistido de su solicitud.

4. Cuando la Agencia considere que no puede autorizarse el acceso individualizado, deberá ponerlo en conocimiento del solicitante, a fin de que en un plazo de 10 días pueda efectuar las alegaciones y aportar la documentación que estime oportuna.

Artículo 9. *Autorización temporal de utilización de medicamentos en investigación al margen de un ensayo clínico.*

1. La Agencia podrá dictar una resolución de autorización temporal de utilización de medicamentos en investigación al margen de un ensayo clínico, en los casos de medicamentos que estén en una fase avanzada de la investigación clínica encaminada a sustentar una autorización de comercialización, o para los que se haya solicitado la autorización de comercialización, y siempre que se prevea su utilización para un grupo significativo de pacientes.

2. La autorización temporal de utilización incluirá los requisitos y las condiciones en las cuales puede utilizarse el medicamento en investigación fuera del marco de un ensayo clínico sin necesidad de solicitar una autorización de acceso individualizado para cada paciente, y se pondrá a disposición de los interesados.

cve: BOE-A-2009-12002

3. El promotor de los ensayos clínicos o el solicitante de la autorización de comercialización colaborará con la Agencia para establecer las condiciones de utilización, sobre la base de los resultados procedentes de la investigación clínica en marcha.

4. La dirección del centro hospitalario donde se administre el tratamiento garantizará, previo visto bueno a la aplicación de la autorización temporal de utilización en su centro, que el paciente para el que se propone la utilización del medicamento cumple las condiciones establecidas en la autorización temporal de utilización, y se asegurará de que se obtiene su consentimiento informado por escrito antes de la administración del medicamento conforme lo establecido en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre. Deberá asimismo, y a efectos informativos, comunicar a la Agencia cada uno de los pacientes que se acogen a la autorización temporal de utilización.

Artículo 10. *Actuaciones de la Agencia.*

La Agencia, en el acceso a medicamentos en investigación fuera del marco de un ensayo clínico, será responsable de:

a) Autorizar o denegar el acceso individualizado a medicamentos en investigación.

b) Elaborar y otorgar las autorizaciones temporales de utilización, para cuya elaboración podrá contar con su red de expertos, y tendrá en cuenta los dictámenes de la Agencia Europea de Medicamentos.

c) Modificar, suspender o revocar las autorizaciones temporales de utilización cuando nuevos datos científicos así lo aconsejen para garantizar la seguridad del paciente y la adecuada utilización del medicamento.

d) Notificar las autorizaciones temporales de utilización a la Agencia Europea de Medicamentos, según lo previsto en el artículo 83 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004.

e) Comunicar a las autoridades competentes de las comunidades autónomas y al promotor del ensayo clínico o solicitante de la autorización de comercialización, las autorizaciones temporales de utilización y los problemas de seguridad que aparezcan con los usos contemplados en este capítulo.

f) Fomentar y facilitar la inclusión de pacientes para los cuales se ha solicitado la utilización de un medicamento en investigación por uso compasivo, en los ensayos clínicos promovidos en relación con el mismo.

g) Autorizar la importación del medicamento, en su caso.

h) Establecer un sistema de información que posibilite el acceso de las autoridades competentes de las comunidades autónomas a las autorizaciones individuales.

i) Comunicar al promotor de los ensayos clínicos o al solicitante de la autorización de comercialización las sospechas de reacciones adversas graves en un plazo de 15 días desde su recepción.

Artículo 11. *Obligaciones del médico responsable del tratamiento y de la dirección del centro hospitalario.*

1. El médico que solicite el acceso a un medicamento en investigación para pacientes no incluidos en un ensayo clínico será responsable de:

a) Elaborar el informe clínico justificativo de la necesidad del tratamiento, incluyendo posología y duración prevista. En el informe deberá quedar claramente justificado el motivo por el que no se considera adecuada la administración de medicamentos autorizados para el tratamiento de dicha condición médica y la falta de alternativas terapéuticas.

b) Informar al paciente en términos comprensibles de la naturaleza del tratamiento, su importancia, implicaciones y riesgos, y obtener su consentimiento informado por escrito o, en su caso, el de su representante, conforme a lo establecido en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.

c) Notificar de forma inmediata las sospechas de reacciones adversas graves a la Agencia.

cve: BOE-A-2009-12002

d) Cumplimentar los formularios específicos de recogida de datos de seguimiento cuando así se establezca en la autorización individual o en la autorización temporal de utilización.

e) Proporcionar a la Agencia cualquier información que solicite relativa a los resultados del tratamiento.

2. La solicitud para el acceso individualizado y el uso del medicamento en las condiciones establecidas en la autorización temporal de utilización deberá contar con el visto bueno de la dirección del centro hospitalario. En el caso de las autorizaciones temporales de utilización, el centro deberá comprobar que el paciente cumple con las condiciones establecidas en la misma; en caso de solicitudes individuales, deberá obtener la conformidad expresa del promotor de los ensayos clínicos o del solicitante de la autorización de comercialización cuando así se requiera.

El centro sanitario se asegurará de que en todos los casos se recaba el consentimiento informado por escrito del paciente o de su representante antes de la administración del medicamento.

Artículo 12. *Obligaciones del promotor de los ensayos clínicos o solicitante de la autorización de comercialización.*

El promotor de los ensayos clínicos o solicitante de la autorización de comercialización del medicamento en investigación, en el acceso a medicamentos en investigación por parte de pacientes no incluidos en un ensayo clínico, será responsable de:

a) Colaborar con la Agencia en definir las condiciones de las autorizaciones temporales de utilización, en base a los resultados disponibles de eficacia y seguridad.

b) Notificar a la Agencia de forma inmediata cualquier dato relativo a la seguridad del medicamento que pudiera tener impacto a efectos de las autorizaciones de uso compasivo.

c) Comunicar a la Agencia los casos en los que se requiere su conformidad expresa previa al suministro del medicamento.

d) Confirmar a la Agencia la disponibilidad del medicamento para los pacientes que cumplan las condiciones de la autorización temporal de utilización hasta el momento de la comercialización del medicamento o el fin de la autorización temporal de utilización, y garantizar el suministro.

CAPÍTULO III

Acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas

Artículo 13. *Requisitos para el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas en España.*

1. La utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario. El médico responsable del tratamiento deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.

2. La Agencia podrá elaborar recomendaciones de uso cuando pudiera preverse razonablemente un riesgo para los pacientes derivado de la utilización de un medicamento en condiciones no contempladas en la ficha técnica, cuando se trate de medicamentos sometidos a prescripción médica restringida, conforme al Real Decreto 1345/2007, de 11

cve: BOE-A-2009-12002

de octubre, o cuando el uso del medicamento en estas condiciones suponga un impacto asistencial relevante.

La utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, siguiendo las recomendaciones de uso emitidas por la Agencia, responderá en todo caso a los requisitos establecidos en el apartado anterior.

3. Las recomendaciones que emita la Agencia se tendrán en cuenta en la elaboración de protocolos terapéuticos asistenciales de los centros sanitarios.

Artículo 14. *Actuaciones de la Agencia.*

La Agencia, en el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas, será responsable de:

a) Elaborar recomendaciones de uso en los supuestos especificados en el artículo 13. Dichas recomendaciones se basarán en los datos de eficacia y seguridad disponibles, revisándose asimismo los resultados de los ensayos clínicos de los que tenga conocimiento y el plan de gestión de riesgos del medicamento. Para su elaboración, la Agencia podrá contar con su red de expertos y recabar información del titular de la autorización de comercialización.

b) Establecer un sistema de intercambio de información con las autoridades competentes de las comunidades autónomas.

c) Revisar las recomendaciones cuando los nuevos datos así lo aconsejen.

d) Informar al titular de la autorización de comercialización sobre las recomendaciones de uso.

e) Notificar las sospechas de reacciones adversas al titular de la autorización de comercialización, de acuerdo a lo previsto en el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

Artículo 15. *Obligaciones del médico responsable del tratamiento.*

El médico responsable del tratamiento estará obligado a:

a) Informar al paciente en términos comprensibles, de la naturaleza del tratamiento, su importancia, implicaciones y riesgos, y obtener su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.

b) Notificar las sospechas de reacciones adversas de acuerdo a lo previsto en el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre.

c) Respetar en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario.

Artículo 16. *Obligaciones del titular de la autorización de comercialización del medicamento.*

El titular de la autorización de comercialización del medicamento estará obligado a:

a) Notificar las sospechas de reacciones adversas de las que tenga conocimiento de acuerdo con el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre.

b) No realizar promoción del uso del medicamento en condiciones diferentes a las autorizadas, ni distribuir ningún tipo de material que, de forma indirecta, pudiera estimular su uso.

c) Proporcionar a la Agencia cualquier información relativa al medicamento que pudiera tener un impacto a efectos de las recomendaciones de uso.

cve: BOE-A-2009-12002

CAPÍTULO IV

Medicamentos no autorizados en España

Artículo 17. *Requisitos para solicitar la autorización del uso de medicamentos no autorizados en España pero sí en otros países.*

La Agencia podrá autorizar con carácter excepcional, el acceso a medicamentos no autorizados en España y destinados a su utilización en España cuando se den las siguientes condiciones:

a) Que no se encuentre el medicamento autorizado en España con igual composición o que esté en una forma farmacéutica que no permita el tratamiento del paciente.
b) Que no exista en España medicamento autorizado que constituya una alternativa adecuada para ese paciente.

Asimismo podrá autorizar el acceso a medicamentos que estando autorizados en España no se encuentren comercializados, siguiendo los procedimientos que se establecen en este capítulo.

Artículo 18. *Procedimiento para el acceso individualizado a medicamentos no autorizados en España.*

1. La solicitud de acceso individualizado a un medicamento no autorizado en España se presentará a la Agencia a través de las Consejerías de Sanidad o centros designados por estas o de la dirección del centro hospitalario, y deberá acompañarse de la siguiente documentación:

a) Prescripción facultativa del medicamento acompañada de un informe clínico que motive la necesidad del tratamiento para el paciente y especifique la duración estimada de tratamiento.
b) El número de envases requeridos.
c) Documentación científica que sustente el uso del medicamento para la indicación terapéutica solicitada, en los casos excepcionales en que esta difiera de la recogida en la ficha técnica del país de origen, junto con la conformidad del laboratorio titular si así se requiere.

Cuando resulte necesaria la obtención de un medicamento no autorizado en España por causa de desabastecimiento de la alternativa autorizada en España, la Agencia podrá autorizar la importación del mismo sin necesidad de que la solicitud se acompañe de la documentación contemplada en el presente apartado.

2. El consentimiento informado del paciente o de su representante, si bien será imprescindible antes de la administración del medicamento, no formará parte de la solicitud de autorización a la Agencia.
3. En el caso de que la solicitud no reúna los requisitos establecidos, se requerirá al solicitante para que subsane las deficiencias en el plazo máximo de 10 días, con indicación de que si así no lo hiciera se le tendrá por desistido de su solicitud.
4. Cuando la Agencia considere que no puede autorizarse el acceso individualizado, deberá ponerlo en conocimiento del solicitante, a fin de que en un plazo de 10 días pueda efectuar las alegaciones y aportar la documentación que estime oportuna.

Artículo 19. *Procedimiento para el acceso a medicamentos no autorizados en España a través de un protocolo de utilización.*

1. La Agencia podrá elaborar protocolos que establezcan las condiciones para la utilización de un medicamento no autorizado en España cuando se prevea su necesidad para una subpoblación significativa de pacientes. Dichos protocolos de utilización podrán realizarse a propuesta de las autoridades competentes de las comunidades autónomas.

cve: BOE-A-2009-12002

2. Las consejerías de sanidad o centros designados por éstas o la dirección del centro hospitalario solicitarán a la Agencia la cantidad de medicamento necesaria, indicando que el paciente se ajusta al protocolo de utilización establecido. En estos casos no será necesaria una autorización individual por parte de la Agencia.

Artículo 20. *Actuaciones de la Agencia.*

La Agencia será responsable de:

a) Autorizar o denegar el acceso individualizado a medicamentos no autorizados en España.
b) Elaborar el protocolo de utilización para el acceso al medicamento no autorizado en España, y modificarlo cuando los datos científicos o las autorizaciones de nuevos medicamentos así lo requieran, informando al titular de la autorización de comercialización (o la figura legal que corresponda).
c) Autorizar la importación del medicamento.
d) Poner a disposición de las autoridades competentes de las comunidades autónomas los protocolos de utilización para su conocimiento y difusión a los centros sanitarios establecidos en su territorio, así como información sobre las autorizaciones individuales de uso.

Artículo 21. *Obligaciones del médico.*

1. El médico responsable del tratamiento estará obligado a:

a) Prescribir y elaborar el informe clínico justificativo de la necesidad del tratamiento, que incluirá los motivos por los que no se considera adecuado para el paciente la administración de medicamentos autorizados, la pauta posológica y la duración prevista de tratamiento. En los casos excepcionales en los que las condiciones del paciente difieran de las recogidas en la ficha técnica del país de origen, se aportará además documentación científica que apoye el uso del medicamento para las condiciones solicitadas.
b) Notificar las sospechas de reacciones adversas conforme a lo establecido en el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, en lo que respecta al procedimiento de notificación de las sospechas de reacciones adversas.
c) Informar al paciente en términos comprensibles acerca de la naturaleza del tratamiento, su importancia, implicaciones y riesgos, y obtener su consentimiento conforme a lo establecido en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.
d) Garantizar, en su caso, que los pacientes tratados cumplen con las condiciones del protocolo de utilización autorizado, y cumplimentar los formularios de recogida de datos de seguimiento cuando así se requiera.

Articulo 22. *Obligaciones del titular de la autorización de comercialización.*

El titular de la autorización de comercialización en el país de origen (o la figura legal que corresponda) estará obligado a:

a) Aportar la documentación que le requiera la Agencia.
b) Notificar las sospechas de reacciones adversas de las que tuviera conocimiento según lo establecido en el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, en lo que respecta al procedimiento de notificación de las sospechas de reacciones adversas.
c) Confirmar a la Agencia la disponibilidad del medicamento para el que se solicita el acceso individual o a través de protocolo, y garantizar el suministro.
d) No realizar promoción del uso del medicamento.
e) Garantizar que el medicamento vaya destinado exclusivamente a los centros solicitantes.

cve: BOE-A-2009-12002

Disposición adicional única. *Elaboración de instrucciones para la solicitud de medicamentos.*

La Agencia elaborará instrucciones donde se recojan los modelos de solicitud de acceso a los tipos de medicamentos previstos en este real decreto.

Disposición transitoria única. *Presentación de solicitudes por medios telemáticos.*

La presentación de las solicitudes previstas en este real decreto podrá efectuarse durante el plazo de 1 año desde la entrada en vigor del mismo por cualquiera de los medios previstos en el artículo 38.4 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común. Transcurrido dicho plazo las solicitudes se presentarán en la forma prevista en el artículo 6.

Disposición final primera. *Título competencial.*

Este real decreto se dicta al amparo del artículo 149.1.16.ª de la Constitución Española, que atribuye al Estado la competencia exclusiva en materia de legislación sobre productos farmacéuticos.

Disposición final segunda. *Desarrollo normativo.*

Se autoriza al titular del Ministerio de Sanidad y Política Social para dictar cuantas disposiciones sean necesarias para la aplicación y desarrollo de este real decreto.

Disposición final tercera. *Entrada en vigor.*

El presente real decreto entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Dado en la Embajada de España en Singapur, el 19 de junio de 2009.

JUAN CARLOS R.

La Ministra de Sanidad y Política Social,
TRINIDAD JIMÉNEZ GARCÍA-HERRERA

cve: BOE-A-2009-12002

Annex 2. CatSalut. Instrucció 05/2010. Utilització de medicaments en condicions diferents a les establertes en la fitxa técnica

Assumpte

Utilització de medicaments autoritzats en condicions diferents de les establertes en la fitxa tècnica

Àmbit d'aplicació

Servei Català de la Salut (CatSalut)

Sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT)

Índex

1. Exposició de motius

2. Àmbit d'aplicació

3. Objecte

4. Recomanacions i protocols

5. Especificació del contingut de determinades obligacions del metge o metgessa responsable del tractament

6. Verificació de les condicions i els requeriments

7. Sistema de seguiment. Sistema d'intercanvi d'informació

7.1. Seguiment
7.2. Sistema d'intercanvi d'informació

8. Confidencialitat de la informació i dret a la intimitat

9. Altres previsions

10. Entrada en vigor

1. Exposició de motius

L'article 24, apartat 3 de la Llei 29/2006, de 26 de juliol, preveu que el Ministeri de Sanitat i Consum establirà les condicions per a la prescripció de medicaments autoritzats quan s'utilitzin en condicions diferents a les autoritzades, la qual cosa en qualsevol cas tindrà caràcter excepcional.

El Reial decret 1015/2009, de 19 de juny, pel qual es regula la disponibilitat de medicaments en situacions especials, en el capítol III, estableix el règim per a l'accés a medicaments en condicions diferents a les autoritzades a l'Estat espanyol.

La previsió esmentada ve motivada per l'existència de determinades circumstàncies en les quals les dades clíniques que poden justificar un determinat ús terapèutic per a un medicament ja autoritzat, no es troben recollides a la fitxa tècnica del medicament. Això pot ser especialment rellevant en àrees terapèutiques en les quals l'activitat investigadora és molt intensa i el ritme d'evolució del coneixement científic pot precedir els tràmits necessaris per incorporar els canvis esmentats a la fitxa tècnica del medicament.

També existeixen condicions d'utilització a la pràctica clínica, però que no estan establertes en l'autorització del medicament.

En relació amb les previsions de l'esmentat Reial decret 1015/2009, de 19 de juny, cal destacar que, pel que fa a la utilització de medicaments autoritzats a l'Estat espanyol en condicions diferents de les descrites a la seva fitxa tècnica, ja no són objecte d'autorització expressa per part de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

D'acord amb la norma, els usos excepcionals de medicaments en condicions diferents de les autoritzades es porten a terme dins de l'àmbit de la pràctica clínica, i no requereixen una autorització cas per cas. Fins a l'entrada en vigor de la norma esmentada, la utilització en condicions diferents de les autoritzades estava subjecta al règim establert per a l'ús compassiu de medicaments en investigació.

Així mateix, la norma preveu que existeixen certes situacions en les quals és recomanable que l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) emeti una recomanació basada en l'evidència disponible en matèria d'eficàcia i seguretat.

Així mateix, l'article 14.b del Reial decret esmentat preveu que, pel que fa a l'accés a medicaments en condicions diferents a les autoritzades, l'AEMPS serà responsable d'establir un sistema d'intercanvi d'informació amb les autoritats competents de les comunitats autònomes.

Es considera necessari establir determinades actuacions en relació amb la implantació, en l'àmbit del CatSalut, de les esmentades previsions normatives relatives a la utilització de medicaments autoritzats en condicions diferents a les establertes en la fitxa tècnica.

Atès el que disposa l'article 10 del Decret 345/2001, de 24 de desembre, pel qual es regula l'establiment dels convenis i contractes de gestió de serveis sanitaris en l'àmbit del Servei Català de la Salut, pel que fa a la possibilitat d'emetre instruccions per part d'aquest ens.

D'acord amb la consellera de Salut i en exercici de les facultats que m'atorguen els articles 16 i 17 de la Llei 15/1990, de 9 de juliol, d'ordenació sanitària de Catalunya, dicto aquesta Instrucció.

2. Àmbit d'aplicació

Servei Català de la Salut (CatSalut).

Sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT).

3. Objecte

L'objecte d'aquesta instrucció és establir el procediment i les actuacions derivades de la implantació de la normativa sobre utilització de medicaments autoritzats a l'Estat espanyol en condicions diferents de les establertes en la seva fitxa tècnica, amb la finalitat de garantir el correcte compliment de les previsions establertes per la normativa d'aplicació, així com garantir la utilització dels medicaments segura, basada en l'evidència i cost-efectiva pel sistema sanitari.

D'acord amb el que estableix l'article 13.1 de l'esmentat Reial decret, la utilització de medicaments autoritzats en condicions diferents de les establertes a la seva fitxa tècnica tindrà caràcter excepcional i es limitarà a les situacions en les quals no hi hagi alternatives terapèutiques autoritzades per a un determinat pacient, respectant en el seu cas les restriccions que s'hagin establert lligades a la prescripció i/o dispensació del medicament i el protocol terapèutic assistencial del centre sanitari.

El metge o metgessa responsable del tractament ha de justificar convenientment a la història clínica la necessitat de l'ús del medicament i informar el o la pacient dels possibles beneficis i dels riscs potencials, obtenint el seu consentiment d'acord amb el que preveu la Llei 41/2002, de 14 de novembre.

4. Recomanacions i protocols

Recomanacions AEMPS

D'acord amb el que estableix l'article 13 del Reial decret esmentat, l'AEMPS pot elaborar recomanacions d'ús quan es pugui preveure raonablement un risc per als pacients derivat de la utilització d'un medicament en condicions diferents a les establertes en la fitxa tècnica, quan es tracti de medicaments sotmesos a prescripció mèdica restringida conforme al RD 1345/2007, d'11 d'octubre, o quan suposi un impacte assistencial rellevant. Així mateix preveu que les recomanacions que emeti l'AEMPS es tindran en compte en l'elaboració dels protocols terapèutics assistencials dels centres sanitaris.

Recomanacions CatSalut

En aquells casos en els quals l'AEMPS no hagi emès cap recomanació i el CatSalut consideri necessari poder-ne disposar, el CatSalut elaborarà les recomanacions corresponents. A aquest efecte comptarà amb la participació de les entitats corresponents i persones expertes de reconegut prestigi.

En el cas que es consideri necessari, el CatSalut podrà comptar amb un grup de persones expertes que podran assessorar i informar sobre els diferents aspectes relatius a la utilització dels medicaments en condicions diferents a les autoritzades.

Protocols terapèutics assistencials

En el cas que s'identifiqui o prevegi l'ús freqüent d'un medicament en condicions diferents a les autoritzades, respecte del qual hi hagi evidència suficient de la seva eficàcia i seguretat, es considera convenient que el centre sanitari disposi del protocol corresponent, aprovat per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica corresponent.

En l'elaboració dels protocols terapèutics assistencials dels centres sanitaris hauran de tenir-se en compte les recomanacions emeses per l'AEMPS així com, en el seu defecte, les recomanacions emeses pel CatSalut, si és el cas.

5. Especificació del contingut de determinades obligacions del metge o metgessa responsable del tractament

1) Pel que a la justificació de la necessitat del tractament, el metge o metgessa responsable del tractament ha d'elaborar un informe clínic raonat que justifiqui convenientment la necessitat de la utilització del medicament, que expliqui els motius pels quals no pot tractar-se de forma satisfactòria amb altres alternatives terapèutiques autoritzades i que inclogui les dades que recolzin la utilització del medicament, així com la pauta i durada prevista del tractament. Aquest informe s'incorporarà a la història clínica.

2) Pel que fa a l'obligació d'informar el o la pacient en termes comprensibles de la naturalesa del tractament, de la seva importància, implicacions i riscs, i obtenir el seu consentiment d'acord amb la Llei 41/2002, de 14 de novembre, es considera que:

Específicament, cal informar el o la pacient dels possibles beneficis i dels riscs potencials. La informació haurà d'incloure l'objectiu terapèutic, el tractament, els beneficis esperats, els riscs que en deriven, els possibles esdeveniments adversos, la no-existència de tractaments alternatius disponibles i el caràcter voluntari de l'acceptació del tractament. Així mateix, el consentiment informat del o la pacient o el del seu representant legal es formalitzarà per escrit.

6. Verificació de les condicions i els requeriments

En l'àmbit del CatSalut, per a l'accés a un nou tractament d'un medicament autoritzat a l'Estat espanyol en condicions diferents de les descrites a la seva fitxa tècnica, els centres sanitaris hauran d'establir el procediment intern als efectes de verificar el compliment de les condicions establertes al Reial decret:

a) Que es sol·licita amb caràcter excepcional.

b) Que es limita a una situació en la qual no hi hagi alternatives terapèutiques autoritzades.

c) Que es respecten en el seu cas les restriccions que s'hagin establert lligades a la prescripció i/o dispensació del medicament i, si escau, en el protocol terapèutic assistencial del centre sanitari.

d) Que s'han tingut en compte les recomanacions d'ús de l'AEMPS o, en el seu defecte, del CatSalut, si existeixen.

Així mateix, cal verificar que a la història clínica es disposa del corresponent informe clínic justificatiu de la necessitat de l'ús del medicament, i també que hi consta que el metge o metgessa ha informat el o la pacient dels possibles beneficis i riscs potencials, als efectes del consentiment informat del o la pacient, que es formalitzarà per escrit.

El CatSalut considera que aquesta funció l'han de portar a terme les Comissions de Farmàcia i Terapèutica corresponents o, en el seu cas, el servei o òrgan designat per l'entitat proveïdora o pel centre sanitari.

La comissió, servei o òrgan responsable de verificar el compliment dels requisits de la sol·licitud de tractament ha de disposar de tota la documentació necessària i, en especial, de l' informe clínic raonat justificatiu corresponent.

Un cop verificat el compliment de les condicions establertes per la Comissió, servei o òrgan responsable corresponent, la direcció del centre sanitari o la persona titular de l'òrgan en qui delegui, donarà la seva conformitat a la utilització del medicament en condicions diferents a les establertes en la fitxa tècnica en el o la pacient en concret.

Es recomana que cada entitat proveïdora o, si és el cas, centre sanitari, estableixi el seu instrument o procediment organitzatiu.

7. Sistema de seguiment. Sistema d'intercanvi d'informació

7.1. Seguiment

Els centres sanitaris han de disposar d'un registre que inclogui informació sobre els tractaments farmacològics prescrits en condicions diferents a les establertes en la fitxa tècnica. Aquest registre s'ha d'actualitzar periòdicament.

Els centres sanitaris són responsables de la conservació i custòdia de la documentació corresponent relativa a la utilització dels

medicaments en condicions diferents a les autoritzades d'acord amb les previsions normatives.

El CatSalut periòdicament sol·licitarà als centres sanitaris o entitats proveïdores la informació de seguiment sobre els tractaments farmacològics i les seves indicacions diferents a les autoritzades. Quan es consideri rellevant, es recollirà també informació en termes d'eficàcia, seguretat i d'altres aspectes que es considerin necessaris.

El CatSalut ha de poder disposar i tenir accés als protocols terapèutics assistencials dels centres sanitaris i les seves actualitzacions. En qualsevol cas, el centre sanitari ha de facilitar al CatSalut la documentació que li sigui requerida.

7.2. Sistema d'intercanvi d'informació

L'article 14.b del Reial decret esmentat preveu que, pel que fa a l'accés a medicaments en condicions diferents a les autoritzades, l'AEMPS serà responsable, entre d'altres actuacions, d'establir un sistema d'intercanvi d'informació amb les autoritats competents de les comunitats autònomes.

Per aquest motiu, el CatSalut desenvoluparà un sistema d'intercanvi d'informació que inclourà la informació requerida als centres sanitaris sobre els tractaments en condicions diferents de les autoritzades i que inclourà, com a mínim, el nom del medicament i el diagnòstic pel qual s'utilitza fora d'indicació. El sistema d'informació també recollirà les recomanacions establertes per l'AEMPS i pel CatSalut i d'altra informació que es consideri d'interès.

En casos puntuals en què es consideri necessari, el CatSalut pot requerir el seguiment dels resultats clínics i/o efectes adversos de l'ús de medicaments en condicions diferents a les autoritzades.

Els mecanismes d'accés al sistema d'informació estaran definits a partir dels protocols d'accés que s'acordin al CatSalut. En qualsevol cas, les recomanacions establertes per l'AEMPS i el CatSalut seran d'accés públic.

8. Confidencialitat de la informació i dret a la intimitat

Les persones, les i els professionals sanitaris i les entitats proveïdores de serveis sanitaris, i també els òrgans de l'Administració que intervenen en les activitats regulades en aquesta Instrucció, tenen l'obligació de respectar i garantir inexcusablement el dret a la confidencialitat de la informació i el dret a la intimitat, d'acord amb el que estableixen la Llei 41/2002, de 14 de novembre, bàsica reguladora de l'autonomia del pacient i de drets i obligacions en matèria d'informació i documentació clínica, i la Llei 21/2000, de 29 de desembre, sobre els drets d'informació concernents a la salut i l'autonomia del pacient, i a la documentació clínica, i també d'acord amb el que estableix la Llei orgànica 15/1999, de 13 de desembre, de protecció de dades de caràcter personal.

9. Altres previsions

D'acord amb el que estableix l'article 16.b del Reial decret 1015/2009, de 19 de juny, el titular de l'autorització de comercialització del medicament té l'obligació de no realitzar la promoció de l'ús del medicament en condicions diferents a les autoritzades, ni distribuir cap tipus de material que, de forma indirecta, pugui estimular el seu ús.

10. Entrada en vigor

Aquesta Instrucció entra en vigor el 18 d'octubre de 2010.

Barcelona, 7 d'octubre de 2010

El director

Josep Maria Sabaté i Guasch

Annex 3. Material suplementari de la publicació de l'estudi 1

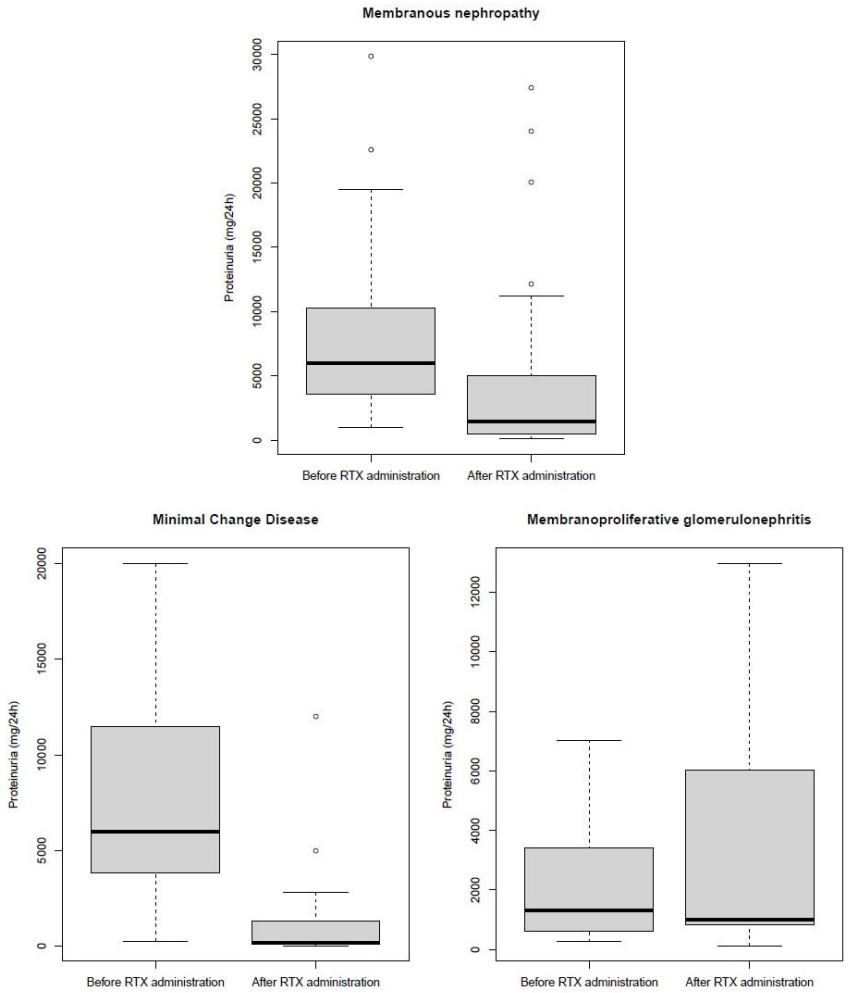
Table S1. Observed patient outcomes for each type of nephropathy

Type of GN	MN (*n*=30)	MPGN (*n*=12)	MCD (*n*=15)	FSGS (*n*=3)	Other (*n*=1)
Always CR, *n* (%)	7 (23.3%)	2 (16.7%)	10 (66.7%)	0	0
Always PR, *n* (%)	8 (26.7%)	4 (33.3%)	1 (6.7%)	0	0
Always NR, *n* (%)	8 (26.7%)	6 (50.0%)	2 (13.3%)	3 (100%)	1 (100%)
Other, *n* (%)	7 (23.3%) [a]	0	2 (13.3%) [b]	0	0

MN: membranous nephropathy. MPGN: membranoproliferative glomerulonephritis. MCD: minimal change disease. FSGS: focal segmental glomerulosclerosis. CR: complete response. PR: partial response. NR: no response.

[a] 6 patients presented a CR after the first cycle, but PR after subsequent cycles. 1 patient presented a PR after the first cycle but did not respond to the second cycle.
[b] 1 patient presented a PR after the first cycle, but a CR after the second, and 1 patient did not respond to the first cycle but presented a PR to the second.

Figure S1. Proteinuria levels before and after rituximab (RTX) treatment for each type of nephropathy



RTX: rituximab

Annex 4. Pòster presentat a "The 14th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics"

The 14th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics

Stockholm, June 29th – July 2nd 2019

Off-label use of rituximab in patients with glomerulonephritis in a tertiary hospital: a retrospective observational study

Carla Sans[1,2], Josep Bosch[3,4], Antònia Agustí[1,2], Imma Danés[1,2], Irene Agraz[5]

1 Clinical Pharmacology Service, Vall d'Hebron University Hospital. Barcelona, Spain.
2 Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Universitat Autònoma de Barcelona.
3 Internal Medicine Service, Vall d'Hebron University Hospital.
4 Department of Internal Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona.
5 Nephrology Service, Vall d'Hebron University Hospital.

Introduction

Rituximab (RTX) is often used off-label for the treatment of patients with resistant glomerulonephritis (GN). However, more data on its efficacy and safety on these patients are needed.

Objective

To assess the rate of response and tolerability of off-label use of RTX in patients with resistant GN, as well as the demographic characteristics of patients and their previous, concomitant and post-RTX treatments.

Methods

A retrospective observational study of requests of off-label use of RTX for patients with GN received at the Pharmacy Service of a tertiary hospital, between 2013 and 2015, was performed. Requests for idiopathic or secondary GN were included and patients were followed-up until December 2018. Each patient could have more than one request during the study period and follow-up. Information about patients was obtained from medical records. Remission after each RTX administration was classified as complete (CR), partial (PR) or no response (NR) according to the KDIGO criteria. Statistic analysis was performed with STATA 15.1 software.

Results

A total of 56 requests for 34 patients were received during the study period and follow-up. Median follow-up was 57 (IQR 51-67) months. All the RTX requests were accepted for administration. Median age of all patients included was 55 [interquartile range (IQR) 48-70] years and 12 (35.3%) of them were women.

Among all patients included, the most frequent GN was Membranous glomerulonephritis (MGN), followed by Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) and Minimal-change disease (MCD). There were only 2 patients with focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) (Table 1).

Type of GN (n; %)	**MGN** (19; 55.8%)	**MPGN** (7; 20.6%)	**MCD** (6; 17.7%)	**FSGS** (2; 5.9%)	**All** (34)
Age (median; IQR)	62; 50-72	58; 52-65	47.5; 45-53	55.5; 44-67	55; 48-70
Sex (n; %)					
Women	4; 21%	4; 57.1%	3; 50%	1; 50%	12; 35.3%
Men	15; 79%	3; 42.9%	3; 50%	1; 50%	22; 64.7%
Family history of GN (n; %)	1; 5.3%	0	0	1; 50%	2; 5.8%
Etiology (n; %)					
Idiopathic	17; 89.5%	1; 14.3%	6; 100%	1; 50%	25; 73.5%
Secondary	2; 10.5%	6; 85.7%	0	1; 50%	9; 26.5%
Previous medication (n; %)					
Tacrolimus	14; 73.7%	2; 28.6%	6; 100%	2; 100%	24; 70.6%
Glucocorticoids	7; 36.8%	4; 57.1%	4; 66.7%	2; 100%	17; 50%
Mycophenolate mofetil	4; 21.0%	1; 14.3%	1; 16.7%	1; 50%	7; 20.6%
Cyclosporine A	2; 10.5%	1; 14.3%	1; 16.7%	0	4; 11.8%
Cyclophosphamide	2; 10.5%	1; 14.3%	1; 16.7%	1; 50%	5; 14.7%
Antiviral therapy	N/A	2; 28.6%	N/A	N/A	2; 58.8%
Concomitant medication (n;%)	12; 63.2%	4; 57.1%	5; 83.3%	1; 50%	22; 64.7%
Post-RTX therapy (n; %)	13; 68.4%	5; 71.5%	3; 50%	2; 100%	23; 67.6%

Table 1. Characteristics of patients by type of GN

Type of GN	**MGN**	**MPGN**	**MCD**	**FSGS**
RTX requests and admin. (n)	36	8	9	2
Response to RTX admin. (n; %):				
CR	14; 38.9%	3; 37.5%	4; 44.5%	0
PR	15; 41.7%	0	3; 33.3%	0
NR	7; 19.4%	5; 62.5%	1; 11.1%	2; 100%
Unknown	0	0	1; 11.1%	0
Adverse Events (n; %)	3; 15.8%	1; 14.3%	2; 33.3%	1; 50%

Table 2. Outcomes of each RTX administration for each type of GN

MGN:

- Most patients had idiopathic MGN. There were 2 patients with secondary MGN, one of them was related to a renal neoplasm and the other one was related to hepatitis C virus (HCV) infection.
- There were a total of 36 RTX requests for 19 patients. A CR or a PR was achieved after most rituximab (RTX) administrations.
- A 63.2% of patients received concomitant medication and 68.4% needed further immunosuppressant medication after RTX administration.
- Tacrolimus was the most common concomitant and post-RTX treatment. Other drugs were prednisone, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide and cyclosporine A.

MPGN:

- Most MPGN were related to HCV infection and type II cryoglobulinemia. There was only 1 patient with idiopathic MPGN. There were a total of 8 requests for 7 patients.
- There was no response after 62.5% of RTX administrations and most patients needed post-RTX treatment, being the most frequent antiviral therapy (entecavir, ritonavir, lamivudine, and ribavirin).

MCD:

- All patients included had idiopathic MCD. There were 9 requests for 6 patients.
- Most RTX administrations had a CR or a PR. One patient who received only 1 administration was lost to follow-up.
- Most patients received concomitant medication and the most common was tacrolimus. Half of the patients needed immunosuppressive treatment after RTX therapy.

FSGS:

- There was 1 patient with secondary FSGS, related to LMX1B gene mutation.
- There were 2 requests for 2 patients, and none of them responded to RTX therapy. All of them needed post-RTX treatment

ADVERSE EVENTS (AE):

Overall, 7 patients (20.6%) had an AE:

MGN: 1 patient presented a serum sickness-like reaction and 2 patients presented RTX infusion-related AE:

- 1 skin rash and fever during the infusion.
- 1 dyspnea, uvular edema and pharyngeal inflammation.

MPGN: 1 infusion-related AE (rinitis, aphonia and sneezing).

MCD:

- 1 infusion-related AE (headache, blurred vision and paresthesia in both hands).
- 1 patient presented chest pain and dizziness during the infusion and was diagnosed of acute myocardial infarction (Killip class 1).

FSGS: 1 infusion-related AE (skin rash).

Conclusions

Our findings show that idiopathic MGN was the most common indication for off-label use of RTX, achieving CR or PR in most administrations. The majority of MPGN were HCV-related and RTX failed in a high percentage of administrations. Infusion-related reactions were the most common AE.

Annex 5. Pòster presentat a “EuroDURG 2020 Conference”

Off-label use of rituximab in patients with glomerulonephritis in a tertiary hospital

Carla Sans[1,2], Josep Bosch[3,4] , Antònia Agustí [1,2] , Imma Danés[1,2] , Irene Agraz[5]

[1]Clinical Pharmacology Service, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona. [2]Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Universitat Autònoma de Barcelona [3]Internal Medicine Service, Vall d'Hebron University Hospital, [4]Department of Internal Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, [5]Nephrology Service, Vall d'Hebron University Hospital.

BACKGROUND

Rituximab (RTX) is often used off-label for the treatment of patients with resistant glomerulonephritis (GN). However, more data on its efficacy and safety on these patients are needed.

OBJECTIVE

To assess the rate of response and tolerability of off-label use of RTX in patients with resistant GN, as well as the demographic characteristics of patients and their previous, concomitant and post-RTX treatments.

METHODS

A retrospective observational study of requests of off-label use of RTX for patients with GN received at the Pharmacy Service of a tertiary hospital, between 2013 and 2015, was performed. Requests for idiopathic or secondary GN were included and patients were followed-up until December 2018. Each patient could have more than one request during the study period and follow-up. Information about patients was obtained from medical records. Remission after each RTX administration was classified as complete (CR), partial (PR) or no response (NR) according to the KDIGO criteria. Statistic analysis was performed with STATA 15.1 software.

RESULTS

A total of 56 requests for 34 patients were received during the study period and follow-up. Median follow-up was 57 (IQR 51-67) months. All the RTX requests were accepted for administration. Median age of all patients included was 55 [interquartile range (IQR) 48-70] years and 12 (35.3%) of them were women.

Among all patients included, the most frequent GN was Membranous glomerulonephritis (MGN), followed by Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) and Minimal-change disease (MCD). There were only 2 patients with focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) (Table 1).

Type of GN (n; %)	**MGN** (19; 55.8%)	**MPGN** (7; 20.6%)	**MCD** (6; 17.7%)	**FSGS** (2; 5.9%)	**All** (34)
Age (median; IQR)	62; 50-72	58; 52-65	47.5; 45-53	55.5; 44-67	55; 48-70
Sex (n; %)					
Women	4; 21%	4; 57.1%	3; 50%	1; 50%	12; 35.3%
Men	15; 79%	3; 42.9%	3; 50%	1; 50%	22; 64.7%
Family history of GN (n; %)	1; 5.3%	0	0	1; 50%	2; 5.8%
Etiology (n; %)					
Idiopathic	17; 89.5%	1; 14.3%	6; 100%	1; 50%	25; 73.5%
Secondary	2; 10.5%	6; 85.7%	0	1; 50%	9; 26.5%
Previous medication (n; %)					
Tacrolimus	14; 73.7%	2; 28.6%	6; 100%	2; 100%	24; 70.6%
Glucocorticoids	7; 36.8%	4; 57.1%	4; 66.7%	2; 100%	17; 50%
Mycophenolate mofetil	4; 21.0%	1; 14.3%	1; 16.7%	1; 50%	7; 20.6%
Cyclosporine A	2; 10.5%	1; 14.3%	1; 16.7%	0	4; 11.8%
Cyclophosphamide	2; 10.5%	1; 14.3%	1; 16.7%	1; 50%	5; 14.7%
Antiviral therapy	N/A	2; 28.6%	N/A	N/A	2; 58.8%
Concomitant medication (n;%)	12; 63.2%	4; 57.1%	5; 83.3%	1; 50%	22; 64.7%
Post-RTX therapy (n; %)	13; 68.4%	5; 71.5%	3; 50%	2; 100%	23; 67.6%

Table 1. Characteristics of patients by type of GN

Type of GN	**MGN**	**MPGN**	**MCD**	**FSGS**
RTX requests and admin. (n)	36	8	9	2
Response to RTX admin. (n; %):				
CR	14; 38.9%	3; 37.5%	4; 44.5%	0
PR	15; 41.7%	0	3; 33.3%	0
NR	7; 19.4%	5; 62.5%	1; 11.1%	2; 100%
Unknown	0	0	1; 11.1%	0
Adverse Events (n; %)	3; 15.8%	1; 14.3%	2; 33.3%	1; 50%

Table 2. Outcomes of each RTX administration for each type of GN

ADVERSE EVENTS (AE):

Overall, 7 patients (20.6%) had an AE:

MGN: 1 patient presented a serum sickness-like reaction and 2 patients presented RTX infusion-related AE:
- 1 skin rash and fever during the infusion.
- 1 dyspnea, uvular edema and pharyngeal inflammation.

MPGN: 1 infusion-related AE (rinitis, aphonia and sneezing).

MCD:
- 1 infusion-related AE (headache, blurred vision and paresthesia in both hands).
- 1 patient presented chest pain and dizziness during the infusion and was diagnosed with acute myocardial infarction (Killip class 1).

FSGS: 1 infusion-related AE (skin rash).

MGN:

- Most patients had idiopathic MGN. There were 2 patients with secondary MGN, one of them was related to a renal neoplasm and the other one was related to hepatitis C virus (HCV) infection.
- There were a total of 36 RTX requests for 19 patients. A CR or a PR was achieved after most rituximab (RTX) administrations.
- A 63.2% of patients received concomitant medication and 68.4% needed further immunosuppressant medication after RTX administration.
- Tacrolimus was the most common concomitant and post-RTX treatment. Other drugs were prednisone, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide and cyclosporine A.

MPGN:

- Most MPGN were related to HCV infection and type II cryoglobulinemia. There was only 1 patient with idiopathic MPGN. There were a total of 8 requests for 7 patients.
- There was no response after 62.5% of RTX administrations and most patients needed post-RTX treatment, being the most frequent antiviral therapy (entecavir, ritonavir, lamivudine, and ribavirin).

MCD:

- All patients included had idiopathic MCD. There were 9 requests for 6 patients.
- Most RTX administrations had a CR or a PR. One patient who received only 1 administration was lost to follow-up.
- Most patients received concomitant medication and the most common was tacrolimus. Half of the patients needed immunosuppressive treatment after RTX therapy.

FSGS:

- There was 1 patient with secondary FSGS, related to LMX1B gene mutation.
- There were 2 requests for 2 patients, and none of them responded to RTX therapy. All of them needed post-RTX treatment

CONCLUSIONS

Our findings show that idiopathic MGN was the most common indication for off-label use of RTX, achieving CR or PR in most administrations. The majority of MPGN were HCV-related and RTX failed in a high percentage of administrations. Infusion-related reactions were the most common AE.

Annex 6. Pòster presentat al "XXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacología Clínica"

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGIA CLÍNICA
XXXI CONGRESO ON-LINE

BARCELONA 22-23-24 MARZO 2022

Off-Label Use of Rituximab in Patients with Different Types of Nephropathies in a Tertiary Hospital: A Retrospective Study

Carla Sans-Pola [1,2,3], Antònia Agustí [1,2,3], Josep Àngel Bosch [4,5], Irene Agraz [6], Carmen Alerany [7] and Immaculada Danés [1,2,3]

1-Department of Clinical Pharmacology, Vall d'Hebron Hospital Universitari; 2-Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Universitat Autònoma de Barcelona; 3-Immunomediated Diseases and Innovative Therapies Research Group, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR); 4-Department of Internal Medicine, Vall d'Hebron Hospital Universitari; 5-Department of Internal Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona; 6-Department of Nephrology, Referrer in Complex Glomerular Diseases in Adults, Vall d'Hebron Hospital Universitari; 7-Pharmacy Service, Vall d'Hebron Hospital Universitari

OBJECTIVES

Off-label use of rituximab is commonly requested for patients with resistant nephropathies. The outcomes and tolerability of rituximab in adult patients with nephropathy treated at our hospital (from 2013 to 2018) were described.

METHODS

Data were retrieved retrospectively from electronic medical records. Response was classified as complete remission (CR), partial remission (PR), or no response (NR) according to the KDIGO criteria.

RESULTS

A total of **89 requests** were received for **61 patients**

Median age was **58 years** (IQR 47.0 – 71.0)

28 (45.9%) were women

The included glomerulonephritis were:

- Idiopathic membranous nephropathy (MN)
- Minimal change disease (MCD)
- Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN)
- Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)
- Pauci-immune crescentic glomerulonephritis (PICGN)

MN

Median baseline anti-PLA2R antibodies: 57.65 RU/mL (IQR 14.15–105.1)
Median anti-PLA2R antibodies after RTX: 2.6 RU/mL (IQR 2–5.7)

73.3% needed further IS therapy after RTX

MPGN

Most of the included cases were related to HCV infection and type II cryoglobulinemia
Half of the MPGN patients never responded to RTX
Most patients required other therapies after RTX to achieve disease remission

MCD

After most cycles, some response was observed
The need for IS treatment seemed lower after receiving RTX

Table 1. Baseline clinical characteristics of patients

Type of GN; *n (%)*	MN 30 (49.2)	MPGN 12 (19.7)	MCD 15 (24.6)	FSGS 3 (4.9)	PICGN 1 (1.6)
Age (years); *median (IQR)*	61 (45-71)	58 (53-66)	53 (43-75)	52 (48-60)	72
Sex; *n (%)*					
Women	12 (40)	7(58.3)	7 (46.6)	2 (66.7)	0
Men	18 (60)	5 (41.7)	8 (53.3)	1 (33.3)	1 (100)
Comorbidities; *n (%)*					
Hypertension	16 (53.3)	8 (66.7)	6 (40.0)	1 (33.3)	1 (100)
Hyperlipidemia	17 (56.7)	4 (33.3)	3 (20.0)	2 (66.7)	0
Obesity	4 (13.3)	1 (8.3)	4 (26.7)	1 (33.3)	0
Type 2 diabetes	5 (16.7)	3 (25.0)	1 (6.7)	1 (33.3)	0
Hepatitis C infection	1 (3.3)	9 (75.0)	1 (6.7)	0	0
Type II cryoglobulinemia	0	9 (75.0)	0	0	0
Proteinuria (mg/24h); *median (IQR)*	6700 (3584-12800)	1856 (771.5-3423.8)	6000 (4,300-11800)	8078 (4418.8-10313.2)	N/D
Serum creatinine (mg/dL); *median (IQR)*	1.11 (0.89-1.83)	2.06 (1.21-2.93)	0.98 (0.78-1.52)	1.9 (1.37-2.03)	7.26
Serum albumin (g/dL); *median (IQR)*	3.08 (2.4-3.6)	3.13 (3.03-3.56)	2.9 (2.26-3.1)	2.97 (2.89-3.39)	N/D
GFr (mL/min/1.73m^2); *median (IQR)*	75 (59-89)	29 (20.5-48.5)	77.5 (52-90)	40 (33-63.9)	7
Months from Dx to 1st RTX cycle; *median (IQR)*	31.5 (7.75-96.25)	4 (1-10)	15.5 (9-38.75)	9.50 (7.25-11.75)	0
Nº of previous IS agents; *median (IQR)*	1 (1-2)	1.5 (1-3)	2 (1.5-2)	4 (3-4)	1
Previous IS, *n (%)*					
Corticosteroids	10 (33.3)	7 (58.3)	13 (86.7)	3 (100)	1 (100)
Tacrolimus	19(63.3)	3 (25.0)	10 (66.7)	2 (66.7)	0
Mycophenolate mofetil	4 (13.3)	1 (8.3)	2 (13.3)	2 (66.7)	0
Other	5 (16.7)	5 (41.7)	3 (20.0)	2 (66.7)	0
ACEIs or ARBs; *n (%)*	19 (63.3)	3 (2.5)	10 (66.7)	2 (66.7)	0

Table 2. Proteinuria, serum creatinine, and serum albumin values before and after RTX treatment for the 3 main types of nephropathies

	MN			MPGN			MCD		
	Before	After	*p*	Before	After	*p*	Before	After	*p*
Proteinuria mg/24h *median (IQR)*	6000 (3584-10300)	1468.8 (500-4604.25)	<0.01	1856 (771.5-3423.8)	1000 (846-6036)	0.59	6000 (4007-11426)	196.8 (100-1300)	0.013
Serum creatinine mg/dl *median (IQR)*	1.01 (0.89-1.26)	1.05 (0.91-1.33)	0.58	1.7 (1.21-2.78)	1.55 (1.18-3.08)	0.64	1.05 (0.79-1.53)	0.88 (0.74-1.16)	0.56
Serum albumin g/dl *median (IQR)*	3.34 (2.528-3.653)	3.85 (3-4.095)	0.002	3.13 (3.1-3.56)	3.305 (3.058-4.033)	0.33	2.9 (2.26-3.25)	4 (3.6-4.22)	0.003

Figure 1. CD19+ B cell values before and after RTX

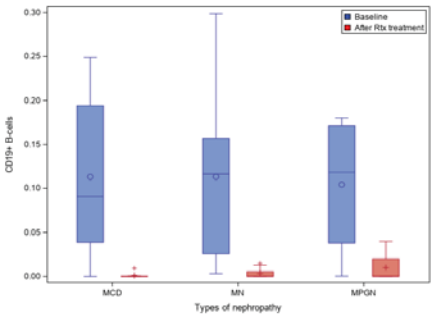


Table 3. Observed outcome after each RTX treatment cycle

	MN	MPGN	MCD	FSGS	PICGN
No. of RTX cycles, *n*	47	15	23	3	1
Outcome after RTX cycles:					
CR, *n (%)*	17(36.2)	4 (26.7)	13 (56.5)	0	0
PR, *n (%)*	19 (40.4)	4 (26.7)	6 (26.1)	0	0
NR, *n (%)*	10 (21.3)	7 (46.7)	3 (13.0)	3 (100)	1 (100)
Unknown, *n (%)*	1 (2.1)	0	1 (4.3)	0	0

ADVERSE EVENTS

28(45.9%) patients presented AE
11 (18%) infusion-related reactions
17 (27.9%) infectious complications.
5 patients (8.2%) did not receive any further RTX cycles due to AE

CONCLUSION

The majority of patients with MN and MCD had complete or partial responses; however, neither MPGN nor FSGS had encouraging results.

Annex 7. Pòster presentat a "The 15th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics"

Off-Label Use of Rituximab in Patients with systemic lupus erythematosus with extrarenal disease activity

Carla Sans-Pola[1,2,3], Antònia Agustí[1,2,3], Josep Àngel Bosch[4,5], Carmen Alerany[6], Josefina Cortés[4,5], Immaculada Danés[1,2,3]

1-Department of Clinical Pharmacology, Vall d'Hebron Hospital Universitari; 2-Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Universitat Autònoma de Barcelona; 3-Immunomediated Diseases and Innovative Therapies Research Group, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR); 4-Department of Internal Medicine, Vall d'Hebron Hospital Universitari; 5-Department of Internal Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona; 6-Pharmacy Service, Vall d'Hebron Hospital Universitari

carlasanspola@gmail.com

INTRODUCTION

Off-label use of rituximab (RTX) is sometimes requested for patients with resistant systemic lupus erythematosus (SLE) as a treatment option. However, data on its efficacy and safety on these patients is still controversial.

OBJECTIVES

To evaluate the off-label use of RTX in adult patients with extrarenal SLE disease activity treated at Vall d'Hebron University Hospital from 2013 to 2020, and to assess the outcomes and tolerability. Pacients with lupus nephritis were included only when the indication for RTX was not the renal activity. Treated patients were followed-up until December 2021.

METHODS

Data were retrieved retrospectively from electronic medical records. Remission was classified according to the current guidelines and SLEDAI-based definitions. Disease flares during follow-up were defined as an increase in disease activity and immunosuppressive drugs.

RESULTS

During the study period, a total of 44 requests for off-label use of RTX were received for 33 patients presenting non-renal manifestations of SLE. The median age of patients was 45 (IQR 36 - 55) years and 32 (97%) were female (Table 1).

Table 1. Baseline clinical characteristics of patients

Baseline characteristics	Patients with extrarenal SLE disease activity (n=33)
Age (years); *median (IQR)*	45 (36 - 55)
Sex; *n (%)*	
Women	32 (97%)
Men	1 (3%)
Tobacco smoking, *n (%)*	5 (15.2%)
Alcohol consumption, *n (%)*	1 (3%)
Comorbidities; *n (%)*	
Hypertension	6 (18.2%)
Antiphospholipid syndrome	5 (15.2%)
Autoimmune hepatitis	2 (6.1%)
Clinical manifestations*, *n (%)*	
Thrombocytopenia	10 (30.3%)
Joint involvement	10 (30.3%)
Neurological manifestations	8 (24.2%)
Skin manifestations	5 (15.2%)
Neutropenia	1 (3%)
Hemolytic anèmia	1 (3%)
Optic neuritis	1 (3%)
Serological markers, *median (IQR)*	
C3 (mg/dl)	84.5 (65.7 - 109)
C4 (mg/dl)	12.8 (7 - 20)
ESR (mm/hour)	28 (18 - 39)
Anti-dsDNA (IU/ml)	54.8 (12 - 323)
IgG (g/l)	1,255 (1,020 – 1,661)
SLEDAI score, *median (IQR)*	9 (5 - 13)

*When rituximab was requested, patients could have more than one clinical manifestation.

Table 2. Previous treatments

Previous treatments	Patients with extrarenal SLE disease activity (n=33)
Previous treatment with antimalarial agents, *n (%)*	18 (54.5%)
Nº of previous IS agents, *median (IQR)*	5 (3 - 6)
Previous IS agents, *n (%)*	
Glucocorticoids	30 (90.9%)
Mycophenolate mofetil	26 (78.8%)
Tacrolimus	18 (54.5%)
Azathioprine	10 (30%)
Ciclosporin	7 (21.2%)
Etanercept	6 (18.2%)
Cyclophosphamide	5 (15.2%)
Belimumab	1 (3%)

After the majority of RTX cycles a partial remission was achieved (31; 70.5%); however, 11 (25.0%) of cycles did not achieve a response. A complete remission was achieved in 4.5%. (Figure 1).

The median SLEDAI score declined from 9 (IQR 5 - 13) at baseline to 1.5 (0 - 4) after rituximab treatment ($p < 0.00001$).

The majority of patients (66.7%) presented a partial remission to RTX, however 7 (21.2%) never responded, and 2 patients (0.6%) presented some response after the first RTX cycle, but no response after subsequent cycles (table 3).

Figure 1. Treatment outcomes after rituximab cycles (n=44)

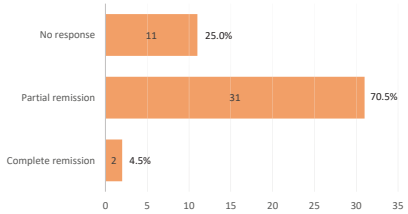


Table 3. Observed treatment outcomes

Treatment outcomes	Patients 33
Always CR, *n (%)*	1 (0.3%)
Always PR, *n (%)*	22 (66.7%)
Always NR, *n (%)*	7 (21.2%)
Some response after the first cycle but NR after subsequent cycles, *n (%)*	2 (0.6%)
CR after first cycle, PR after subsequent cycles, *n (%)*	1 (0.3%)

Among patients with thrombocytopenia, the median platelet count before and after receiving RTX was 48,000 (IQR 14,000 - 60,000) and 188,000 (IQR 119 - 213), respectively ($p = 0.00148$). Four in 5 patients (80%) with skin disorders and all patients (100%) with neurological manifestations responded well to RTX cycles. However, only 50% (5 in 10) of patients with join involvement presented some response to RTX. All patients but one received other concomitant treatments to treat SLE flares. The median number of concomitant therapies was 3 (IQR 2 - 3), and the most frequent were high-dose intravenous and/or oral glucocorticoids (42.4% and 72.7%, respectively). All patients needed further IS therapies during follow-up to maintain remission or to treat new flares. The median number of IS agents after RTX was 3 (IQR 2 - 5).

Table 4. Serological markers of disease activity before and after treatment with RTX

Serological markers	Before RTX, *median (IQR)*	After RTX, *median (IQR)*	*p*
IgG (g/l)	1,259.5 (1,005 – 1,743.5)	1,236 (944.8 – 1,533.8)	0.005
Anti-dsDNA (IU/ml)	64.3 (12 - 373.9)	32.7 (10 - 173)	0.00338
ESR (mm/hour)	28 (16.5 - 43)	20 (14 - 29)	0.00988
C3 (mg/dl)	83.3 (62.9 - 104.8)	95.5 (76.4 - 117.3)	0.4593
C4 (mg/dl)	12.4 (7 - 18.9)	17.2 (11.1 - 23.2)	0.09102

ADVERSE EVENTS

Nine patients (27.6%) presented adverse events that were probably related to RTX during the study period. Six (18.2%) patients presented infusion-related adverse reactions, such as skin rash, uvular edema and dizziness during the infusion. One patient presented an anaphylactic shock during the infusion that required medical attention and treatment with adrenaline and intravenous dexchlorpheniramine. No further RTX cycles were administered to this patient. There was also one serum sickness-like reaction, and one patient with persistent hypogammaglobulinemia. Also, 19 patients (57.6%) presented one or more infectious complications during the study period, mostly respiratory and urinary tract infections.

CONCLUSION

Some response was observed after most RTX cycles in patients with extrarenal SLE manifestations. Infusion-related reactions were the most common adverse events.

Annex 8. Pòster presentat a la “13a Jornada de Recerca del VHIR”

Off-label use of rituximab in patients with systemic lupus erythematosus with extrarenal disease activity

Authors: Carla Sans-Pola[1,2,3], Antònia Agustí[1,2,3], Josep Àngel Bosch[4], Patrícia Marrero[5], Josefina Cortés[6], Immaculada Danés[1,2,3].

1 Department of Clinical Pharmacology, Vall d'Hebron Hospital Universitari; 2 Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Universitat Autònoma de Barcelona; 3 Clinical Pharmacology Research Group, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR); 4 Department of Internal Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona; 5 Pharmacy Department, Vall d'Hebron Hospital Universitari; 6 Department of Internal Medicine, Vall d'Hebron Hospital Universitari.

carla.sans@vallhebron.cat

Introduction

Off-label use of rituximab (RTX) is sometimes requested for patients with resistant systemic lupus erythematosus (SLE) as a treatment option. However, data on its efficacy and safety on these patients is still controversial.

Methods

Data were retrieved from electronic medical records. Response was classified into complete (CR), partial (PR) or no response (NR) according to the SLEDAI-2K-based definitions. Disease flares during follow-up were assessed based on the SELENA-SLEDAI index.

Results

During the study period, a total of **44 requests** for off-label use of RTX were received for **33 patients** presenting non-renal manifestations of SLE. All requests were approved and administered.

Table 1. Baseline characteristics

Baseline characteristics	Patients (n = 33)
Age (years), *median (IQR)*	45 (36 – 55)
Women, *n (%)*	32 (97.0%)
Men, *n (%)*	1 (3.0%)
Main clinical manifestations, *n (%)**	
Thrombocytopenia	10 (30.3%)
Joint involvement	10 (30.3%)
Neurological manifestations	8 (24.2%)
Skin manifestations	5 (15.2%)
Neutropenia	1 (3.0%)
Haemolytic anaemia	1 (3.0%)
Optic neuritis	1 (3.0%)
Previous antimalarial agents, *n (%)*	18 (54.5%)
Nº of previous IS agents, *median (IQR)*	5 (3 – 6)

*When rituximab was requested, patients could have more than one clinical manifestation.

Thrombocytopenia: 90% had a CR or PR

Median platelet count before and after: 48,000 (IQR 14,000 - 60,000) and 188,000 (IQR 119 - 213), p=0.00148

Skin disorders: 80% had a CR or PR

Neurological manifestations: 100% had a CR or PR

Joint involvement: 50% had a CR or PR

Table 2. Observed treatment outcomes

Patients, n	33
Always CR, *n (%)*	1 (3.0%)
Always PR, *n (%)*	22 (66.7%)
Always NR, *n (%)*	7 (21.2%)
Some response after the first cycle but NR after subsequent cycles, *n (%)*	2 (6.1%)
CR after first cycle, PR after subsequent cycles, *n (%)*	1 (3.0%)

The median number of **concomitant therapies** was 3 (IQR 2 - 3), and the most frequent were high-dose intravenous and/or oral glucocorticoids (42.4% and 72.7%, respectively).

All patients needed **further immunosuppressive therapies** during follow-up to maintain remission or to treat new flares. The median number of immunosuppressive agents after rituximab treatment was 3 (IQR 2 - 5).

SLEDAI-2K score:
Baseline: 9 (IQR 5 - 13)
After RTX: 1.5 (IQR 0 - 4)
p <0.00001

Nº of flares:
Baseline: 4 (IQR 3 - 5)
After RTX: 2 (IQR 0 – 3)
p = 0.00008

Objectives

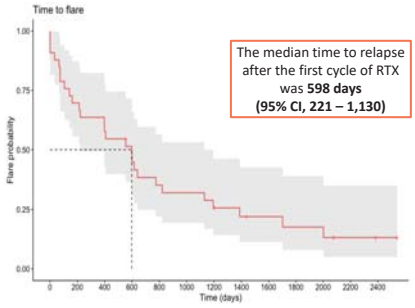
To evaluate the off-label use of RTX in adult patients with extrarenal SLE activity treated at Vall d'Hebron University Hospital from 2013 to 2020, and to assess the outcomes and tolerability. Patients with lupus nephritis were included only when the indication for RTX was not the renal activity. Treated patients were followed-up until December 2021.

Table 3. Serological markers of disease activity

Serological markers	Before RTX, *median (IQR)*	After RTX, *median (IQR)*	*p*
IgG (g/l)	1,259.5 (1,005 - 1,743.5)	1,236 (944.8 - 1,533.8)	0.005
Anti-dsDNA (IU/ml)	64.3 (12 – 373.9)	32.7 (10 – 173)	0.003
ESR (mm/h)	28 (16.5 – 43)	20 (14– 29)	0.009
C3 (mg/dl)	83.3 (62.9 – 104.8)	95.5 (76.4 – 117.3)	0.459
C4 (mg/dl)	12.4 (7 – 18.9)	17.2 (11.1 – 23.2)	0.091

Anti-dsDNA: anti-double stranded DNA antibodies; C3: complement component 3; C4: complement component 4; ESR: erythrocyte sedimentation rate; IgG: Immunoglobulin G; IQR: interquartile range; RTX: rituximab.

Figure 1. Kaplan-Meier estimates of time to flare after the first cycle of RTX



The median time to relapse after the first cycle of RTX was **598 days** **(95% CI, 221 – 1,130)**

Table 4. Adverse events

Adverse event	n (%)
Infusion-related reaction	6 (18.2%)
Fever	1 (3.0%)
Hypogammaglobulinemia	1 (3.0%)
Serum sickness-like reaction	1 (3.0%)
Anaphylactic shock	1 (3.0%)
Infections	
Respiratory tract	9 (27.3%)
Urinary tract	8 (24.2%)
Gastrointestinal	2 (6.1%)
COVID-19	1 (3.0%)
Sepsis with septic shock	1 (3.0%)
Persistent high-risk HPV infection	1 (3.0%)

Conclusions

Thrombocytopenia, arthritis and neurological manifestations were the main symptoms that motivated off-label RTX in patients with extrarenal SLE in our center during the study period. Three-quarters of the treated patients achieved a response, but almost all of them were **partial**. There were **clinical improvements** in platelet counts, skin disorders and neurological symptoms, and a significant reduction in disease flares.