

# Obinutuzumab – nová léčba pro pacienty s aktivní lupusovou nefritidou

Furie RA, Rovin BH, Garg JP, et al. Efficacy and safety of obinutuzumab in active lupus nephritis. *N Engl J Med* 2025, Feb 7, doi:10.1056/NEJMoa2410965. Online ahead of print.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** deplece B lymfocytů - lupusová nefritida - obinutuzumab - rituximab - systémový lupus erythematodes

Krátkodobá i dlouhodobá prognóza pacientů s aktivní lupusovou nefritidou zůstává přes recentní rozšíření terapeutických možností o belimumab a voklosporin stále suboptimální.<sup>1,2</sup>

Obinutuzumab je monoklonální protilátka 2. typu proti antigenu CD20 exprimovanému B lymfocyty, která je u pacientů s chronickou lymfatickou leukémií a folikulárním lymfomem účinnější než rituximab, monoklonální protilátka proti antigenu CD20 1. typu.<sup>3</sup>

Ve studii fáze 2 (NOBILITY)<sup>4</sup> byla srovnávána účinnost obinutuzumabu přidaného ke standardní léčbě (mykofenolát mofetil a kortikosteroidy) se standardní léčbou. Přidání obinutuzumabu zvýšilo ve srovnání s placebem podíl pacientů, kteří dosáhli v 52., 76. a 104. týdnu kompletní renální odpovědi. Obinutuzumab také prodloužil čas do relapsu a nepříznivé renální prognózy (definované jako složený ukazatel selhání léčby, zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru nebo úmrtí) a zpomalil rychlost ztráty odhadované glomerulární filtrace.<sup>5</sup>

V komentované dvojité zaslepené studii fáze 3 bylo 271 pacientů ve věku 18–75 let s bioticky potvrzenou aktivní lupusovou nefritidou třídy III a IV (eventuálně se současnou třídou V) nejdéle šest měsíců před vstupem do studie, s poměrem protein/kreatinin > 1 g/g (cca 0,1 g/mmol kreatininu) a pozitivními antinukleárními protilátkami v titru  $\geq 1 : 80$  v poměru 1 : 1 ke standardní léčbě prednisonem a mykofenolátem (s povinnou rychlou detrací prednisonu – na 7,5 mg denně do 12. týdne a 5 mg denně do 24. týdne) a s infuzemi placeba nebo ke standardní léčbě s infuzemi obinutuzumabu v dávce 1 000 mg vstupně a dále po 2, 24, 25 a 52 týdnech nebo (v aktivní větvi) navíc k přídatné dávce obinutuzumabu v 50. týdnu léčby. Podání přídatné dávky mělo umožnit srovnat přetrvávající efekt obou režimů po 76. týdnu léčby a napomoci k optimalizaci budoucí dlouhodobé léčby obinutuzumabem.

Hlavními vylučovacími kritérii byla odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (< 0,5 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>) nebo terminální fáze chronického selhání ledvin vyžadující léčbu dialýzou nebo transplantací; aktivní infekce, léčba monoklonálními protilátkami proti CD20 v průběhu devíti měsíců před screeningem nebo léčba cyklofosfamidem, takrolimem, cyklosporinem nebo voklosporinem v posledních dvou měsících před screeningem. V rámci randomizace byli pacienti stratifikováni podle geografické oblasti (Spojené státy americké a Kanada, Latinská Amerika a karibská oblast nebo ostatní) a rasy (pacienti černošského původu a ostatní).

Primárním cílovým parametrem (endpointem) byla kompletní renální odpověď v 76. týdnu, která byla definována jako pokles poměru protein/kreatinin na < 0,5 g/g se současným udržením eGFR (kalkulované dle CKD-EPI [Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration] 2009) na  $\geq 85$  % vstupní hodnoty bez nutnosti záchranné léčby, bez selhání léčby, úmrtí nebo časného odstoupení ze studie. Selhání léčby bylo definováno jako nutnost dialýzy nebo transplantace, záchranné léčby (s výjimkou zvýšení dávky kortikosteroidů) nebo klinicky významné a přetrvávající zhoršení poměru protein/kreatinin nebo eGFR po 24. týdnu léčby, které bylo jako selhání léčby interpretováno investigátorem.

Hlavními sekundárními cílovými parametry (endpoints) byla kompletní renální odpověď v 76. týdnu s dávkou prednisonu  $\leq 7,5$  mg denně mezi 64.–76. týdnem studie a poměr protein/kreatinin < 0,8 g/g bez selhání léčby a/nebo nutnosti záchranné léčby, změna eGFR mezi vstupem do studie a 76. týdnem studie a mortalita. Současně byla na začátku i na konci studie hodnocena únava pomocí skóre FACIT-F. Parciální renální odpověď byla definována jako pokles poměru protein/kreatinin  $\geq 50$  % na < 1 g/g kreatininu.

Průměrný věk pacientů/pacientek zařazených do studie byl 33 let, 84,5 % byly ženy. Afroameričané představovali

14,8 %, asijská populace 5,9 % a Hispánci 57,6 %. Střední doba od stanovení diagnózy lupusové nefritidy činila u pacientů s již dříve diagnostikovanou lupusovou nefritidou přibližně 35 měsíců. Průměrná vstupní eGFR dosáhla u pacientů léčených obinutuzumabem  $102,8 \pm 29,3$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a  $101,9 \pm 32,2$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Průměrný vstupní poměr protein/kreatinin byl u pacientů léčených obinutuzumabem  $3,14 \pm 2,99$  g/g a u pacientů na placebo  $3,53 \pm 2,76$  g/g.

Kompletní renální odpověď byla v 76. týdnu pozorována u 46,4 % pacientů léčených obinutuzumabem a u 33,1 % pacientů na placebo ( $p = 0,02$ ). Velmi podobný byl rozdíl v kompletní renální odpovědi se současnou redukcí prednisonu pod 7,5 mg denně (42,7 % vs. 30,9 %,  $p = 0,04$ ). Selhání léčby, resp. nutnost podání záchranné léčby byly častější u pacientů na placebo (17,6 % vs. 3,7 %, resp. 17,6 % vs. 5,9 %).

eGFR od vstupu do studie do 76. týdne studie u pacientů na obinutuzumabu vzrostla o  $2,31 \pm 2,71$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, zatímco u pacientů na standardní léčbě – placebo – ve stejné době poklesla o  $1,54 \pm 2,71$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Úmrtí nebo progresse chronického onemocnění ledvin (CKD) se v 76. týdnu vyskytly u 18,9 % pacientů léčených obinutuzumabem a u 35,6 % pacientů na placebo. V obou skupinách došlo k mírnému poklesu stupně únavy.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

Vzhledem k tomu, že B lymfocyty hrají v patogenezi lupusové nefritidy významnou roli, mělo by mít navození deplece B lymfocytů na vývoj lupusové nefritidy výrazný pozitivní vliv. Studie LUNAR (Lupus Nephritis Assessment with Rituximab) ale neprokázala u pacientů léčených rituximabem ve srovnání s placebem častější navození kompletní renální odpovědi.<sup>6,7</sup> Ve studii fáze 2 (NOBILITY)<sup>4</sup> ale pacienti léčení obinutuzumabem přidáním ke standardní léčbě měli ve srovnání s pacienty jen na standardní terapii častější kompletní renální odpověď.

Komentovaná studie REGENCY výsledky studie NOBILITY potvrdila: kombinace obinutuzumabu se standardní terapií ve srovnání s kombinací placebo se standardní terapií významně zvýšila podíl pacientů, kteří dosáhli kompletní renální odpovědi. Větší rozdíl v podílu pacientů, kteří dosáhli kompletní renální odpovědi, byl pozorován (podobně jako ve studii NOBILITY – 16) v podskupinách pacientů s vysokou aktivitou onemocnění (poměrem protein/kreatinin > 3 g/g kreatininu, nízkou hodnotou C3 nebo C4 složek komplementu a vysokým titrem protilátek proti ds-DNA u pacientů s lupusovou nefritidou třídy IV nebo s kombinací třídy IV a třídy V).

Obinutuzumab (který patří mezi typ II protilátek proti CD20) navozuje ve srovnání s rituximabem (typ I) výraznější depleci B lymfocytů v důsledku usnadněné protilátkou zprostředkované buněčné cytotoxicity a protilátkou zprostředkované fagocytózy.<sup>3</sup> Obinutuzumab navozuje depleci B lymfocytů nejen v periferní krvi, ale také v tkáních.<sup>8</sup> U pacientů

Efekt obinutuzumabu byl konzistentní v různých predefinovaných podskupinách s různými typy lupusové nefritidy, různou vstupní proteinurií a sérologickou aktivitou (C3, C4, titr protilátek proti dvojlátkové DNA). Přídavná infuze obinutuzumabu v 50. týdnu neměla vliv na kompletní renální odpověď v 76. týdnu. U mužů léčených standardní léčbou se vyskytla kompletní renální odpověď častěji než u žen.

U pacientů léčených obinutuzumabem byl ve srovnání s placebem výraznější vzestup hodnot C3 a C4 a výraznější pokles titru anti-ds-DNA protilátek a také vyšší procento pacientů s kompletní deplecí B lymfocytů.

Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 32,4 % pacientů léčených obinutuzumabem a u 18,2 % pacientů léčených placebem. U pacientů léčených obinutuzumabem šlo nejčastěji o infekce, včetně infekce covid-19. Pokud byly prokázány nebo pravděpodobné infekce virem covid-19 vyřazeny, byl rozdíl v závažných infekcích mezi pacienty léčenými obinutuzumabem (11 %) a placebem (7,6 %) minimální.

V průběhu studie zemřeli tři pacienti ve větvi s obinutuzumabem (dva na covidovou pneumonii a jeden na komplikace související s nefrotickým syndromem) a jeden pacient na standardní léčbě (na infekci covid-19).

s chronickou lymfatickou leukémií je obinutuzumab účinnější než rituximab.

Výskyt závažných nežádoucích účinků, včetně infekcí a incidence neutropenie, byl vyšší u pacientů léčených obinutuzumabem než u pacientů na placebo. Větší počet infekčních komplikací u pacientů léčených obinutuzumabem ve srovnání s placebem souvisel zejména s vyšším počtem infekcí covid-19, což jistě souvisí s tím, že nábor do studie byl zahájen čtyři měsíce po vyhlášení pandemického stavu v důsledku infekce SARS-CoV-2. Infekce covid-19 se vyskytovaly zejména na začátku pandemie předtím, než bylo dostupné účinné očkování a antivirová terapie. Ve druhé polovině studie se již infekce covid-19 nevyskytovaly. Ve studii NOBILITY, která proběhla před pandemií covidu-19, byl výskyt závažných nežádoucích účinků, závažných infekcí a úmrtí u pacientů na obinutuzumabu nižší než u pacientů na placebo, dávka obinutuzumabu ve studii NOBILITY byla ale nižší než v komentované studii REGENCY.<sup>1</sup> Očkování zřejmě podstatným způsobem snižuje riziko infekce covid-19 a riziko infekce covid-19 u neočkovaných pacientů by mělo být při rozhodování o léčbě obinutuzumabem zvaženo.

Podíl pacientů, kteří dosáhli kompletní renální odpovědi na placebo, byl u mužů o 40 % vyšší než u žen (rozdíl může být způsoben chybou malých čísel a souvisel i s malým počtem mužů ve studii).

Zatímco ve studii NOBILITY obinutuzumab významně zpomalil pokles eGFR, ve studii REGENCY se rozdíl mezi

vstupní eGFR a eGFR v 76. týdnu studie mezi pacienty léčenými obinutuzumabem a placebem významně nelišil (data pro 104. týden zatím nejsou k dispozici). Statisticky významný rozdíl ve snížení proteinurie by se ale měl v dlouhodobém sledování projevit i na rozdíl v rychlosti ztráty eGFR a riziku vývoje do selhání ledvin.<sup>9</sup>

Obinutuzumab tak představuje novou, účinnou alternativu vstupní léčby aktivní lupusové nefritidy a výsledky studie REGENCY jistě povedou k další modifikaci recentně publikovaných guidelines KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) pro léčbu lupusové nefritidy,<sup>10</sup> která doporučují

u pacientů s aktivní lupusovou nefritidou a velkou proteinurií jako přídatnou léčbu voklosporin a u pacientů s nižší proteinurií a/nebo sníženou renální funkcí belimumab. Obinutuzumab je srovnatelně účinný u obou takto definovaných skupin pacientů. Nepochybnou výhodou léčby obinutuzumabem je také jednoduchost (omezený počet infuzí) a garance vysoké adherence k léčbě.

U všech novějších způsobů léčby bude velmi důležité dlouhodobé sledování léčených pacientů a vliv různých nových způsobů léčby na stále relativně vysoké riziko chronického selhání ledvin u pacientek s lupusovou nefritidou.

### LITERATURA

1. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med* 2020;383:1117–1128.
2. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397:2070–2080.
3. Mössner E, Brünker P, Moser S. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood* 2010;115:4393–4402.
4. Furie RA, Aroca G, Cascino MD. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2022;81:100–107.
5. Rovin BH, Furie RA, Ross Terres JA, et al. Kidney outcomes and preservation of kidney function with obinutuzumab in patients with lupus nephritis: a post hoc analysis of the NOBILITY trial. *Arthritis Rheumatol* 2024;76:247–254.
6. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64:1215–1226.
7. Gomez Mendez LM, Cascino MD, Garg J, et al. Peripheral blood B cell depletion after rituximab and complete response in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:1502–1509.
8. Reddy V, Klein C, Isenberg DA, et al. Obinutuzumab induces superior B-cell cytotoxicity to rituximab in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patient samples. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:1227–1237.
9. Tamirou F, Lauwerys BR, Dall'Era M, et al. A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus Sci Med* 2015;2:e000123.
10. Rovin BH, Ayoub IM, Chan TM, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis. *Kidney Int* 2024;105:31–34.