

# Efekt belimumabu v léčbě lupusové nefritidy potvrzen: výsledky studie BLISS-LN

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.

Systémový lupus erythematoses (SLE) je chronické autoimunitní onemocnění vyznačující se ztrátou imunitní tolerance a vedoucí k multisystémovému zánětlivému poškození a orgánovému poškození. Lupusová nefritida (LN), která se vyskytuje u 25–60 % pacientů se SLE, je nejzávažnějším klinickým projevem SLE a významnou příčinou morbidity a mortality u pacientů se SLE.<sup>1</sup> Procento pacientů, u kterých se daří dosáhnout renální odpovědi, je navzdory použité agresivní léčbě nepříjemně nízké a u 10–30 % pacientů s LN dochází k progresi do stadia chronického selhání ledvin (CHSL). Výše tohoto rizika zůstala nezměněna v průběhu posledních tří dekad.<sup>2</sup> Belimumab (BEL) je lidská rekombinantní monoklonální protilátka IgG-1 $\lambda$ , která inhibuje aktivující faktor pro B lymfocyty (BLys) a v současnosti je schválena pro léčbu pacientů starších pěti let, u nichž je prokázán aktivní SLE s pozitivními autoprotilátkami. BEL byl schválen americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) na podkladě výsledků dvou klíčových klinických studií ve fázi III (BLISS-52 a BLISS-76), v jejichž rámci byl podáván intravenózní BEL pacientům se SLE.<sup>3,4</sup> Jelikož pacienti s akutní, závažnou LN nebyli do těchto studií zařazeni, nejsou k dispozici údaje o účinnosti a bezpečnosti léčby BEL u pacientů s aktivní LN. Sekundární analýzy obou studií sice naznačovaly, že BEL příznivě ovlivňuje renální parametry, ale šlo jen o malé počty nemocných s méně závažnými formami renálního poškození. Z těchto důvodů byla koncipována a realizována studie Belimumab International Study in Lupus Nephritis (BLISS-LN) s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost léčby BEL podávané spolu se standardní terapií – mykofenolát mofetilem (MMF) či cyklofosfamidem/azathioprinem (CFA/AZA) – u pacientů s aktivní LN.

V této mezinárodní multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studii ve fázi III, vedené po dobu 104 týdnů ve 107 centrech v 21 zemích, byl pacientům s biopticky prokázanou aktivní LN

(třída III a IV samostatně či v kombinaci s třídou V, třída V) a s poměrem protein/kreatinin v moči (PCR)  $\geq 1$  g/g kreatininu (odpovídá zhruba proteinurii 1 g/den) přiřazen navíc k jejich standardní indukční terapii (CFA či MMF) v poměru 1 : 1 buď intravenózně podávaný BEL (v dávce 10 mg/kg hmotnosti), či placebo. Standardní terapie CFA-AZA spočívala v intravenózním podání CFA v rámci indukčního režimu studie EuroLupus (500 mg každé dva týdny v celkovém počtu šesti infuzí) a v přechodu na udržovací režim AZA (2 mg/kg/den) standardní terapie MMF spočívala v úvodním podání MMF v dávce 1–3 g/den s tím, že po šesti měsících bylo doporučeno dávku redukovat na 1 g/den. BEL byl podáván v den 1, 15 a 29 a dále v intervalu 28 dnů do konce studie. V indukční fázi bylo na rozhodnutí investigátora případné podání vysokých dávek methylprednisolonu (1–3 intravenózní pulsy v dávce 500–1 000 mg), které bylo následováno podáním perorálního prednisonu (v dávce 0,5–1 mg/kg hmotnosti denně a v celkové denní dávce  $\leq 60$  mg). Za primární cílový ukazatel v týdnu 104 byla stanovena primární účinná renální odpověď (poměr PCR  $\leq 0,7$ , odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] ne horší než 20 % pod hodnotou před akutním vzplanutím/exacerbací onemocnění či eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tělesného povrchu při současném nepoužití záchranné léčby). Jako hlavní sekundární cílový ukazatel byla stanovena úplná renální odpověď ve 104. týdnu (poměr PCR  $< 0,5$ , eGFR ne horší než 10 % pod hodnotou před akutním vzplanutím/exacerbací či eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> při současném nepoužití záchranné léčby). Jako další sekundární cílové ukazatele byly stanoveny např. primární účinná renální odpověď v týdnu 52, dále doba, během které se objevily projevy renálního poškození (vznik CHSL, zdvojení sérové koncentrace kreatininu proti bazální hodnotě, zvýšení proteinurie, kombinace poklesu eGFR a vzestupu proteinurie, selhání léčby LN) či došlo k úmrtí. Selhání léčby bylo definováno jako nedodržení stanoveného protokolu týkajícího

se především imunosupresivní léčby. V protokolu studie bylo navrženo postupné snižování dávek glukokortikoidů (snížení dávky prednisonu  $\leq 10$  mg od 24. týdne a možnost podání krátkodobé záchranné léčby glukokortikoidů v období mezi 24.–76. týdnem z důvodů jiných než LN a zákaz podání záchranné léčby glukokortikoidy v dalším období – mezi týdny 76–104). Protokol studie neumožňoval dodatečné podání dalších imunosupresivních látek. Celkem bylo do studie randomizováno a zařazeno 446 pacientů (do každé ze skupin – s BEL a s placebem – 223 pacientů). V týdnu 104 významně více pacientů s BEL v porovnání se skupinou placebo dosáhlo primárně účinné renální odpovědi (43 % vs. 32 %; poměr šancí [OR] 1,6; 95% CI 1,0–2,3;  $p = 0,03$ ) a také úplné renální odpovědi (30 % vs. 20 %; OR 1,7; 95% CI 1,1–2,7;  $p = 0,02$ ). Riziko vzniku projevů ledvinného postižení a úmrtí bylo u pacientů léčených BEL nižší než u pacientů, kterým bylo podáváno

placebo (relativní riziko 0,51; 95% CI 0,34–0,77;  $p = 0,001$ ). Nebyl zjištěn rozdíl ve výskytu nežádoucích účinků mezi skupinou s BEL a skupinou s placebem.

Závěrem autoři shrnují, že v této klinické studii u nemocných s aktivní LN dosáhlo primárně účinné renální odpovědi více pacientů při léčbě BEL než při podávání placebo a pouze standardní imunosupresivní terapie. Tato studie se významně odlišuje od dalších studií zabývajících se léčbou LN a lze je vzájemně porovnávat jen velmi obtížně. Většina předchozích studií hodnotících indukční léčbu u LN měla odlišná vstupní kritéria i kritéria hodnocení a také jejich trvání bylo odlišné (většina studií měla obvykle šesti- či dvanáctiměsíční trvání). Dvoutleté trvání studie umožnilo zhodnocení jak časné odpovědi, tak částečné i další udržení remise navozené imunosupresivní léčbou. Obojí parametry byly významně příznivější ve skupině pacientů léčených BEL než ve skupině s placebem.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Navzdory agresivní imunosupresivní léčbě se značné části pacientů s aktivní LN nedaří dosáhnout úplné remise a jejich dlouhodobé výsledky jsou neuspokojivé.<sup>5</sup> Navíc i u pacientů, u kterých se remise podaří dosáhnout, se v následném období v 27–66 % vyvine akutní exacerbace onemocnění. Z těchto důvodů je vysoce aktuální potřeba nalezení účinnějších a bezpečnějších látek, které by umožnily snížit imunologickou aktivitu a inflamaci u pacientů se SLE a LN, a tím zabránit vzniku akutních exacerbací SLE a zachovat renální funkce neporušené. Nedávno byla u pacientů s LN prokázána zvýšená tvorba a zvýšené sérové koncentrace BLys. Nadějnou léčebnou taktikou u pacientů s LN se proto jeví neutralizace BLys, snížení tvorby autoprotílátka a inhibice tvorby terciární lymfoidní struktury v ledvinách. V aktuální studii BLISS-LN se prokázal vyšší účinek BEL (proti placebo) v obou skupinách základní indukční léčby (CFA/MMF), a to jak z hlediska dosažení účinné renální odpovědi (primárního cílového ukazatele), tak i z hlediska hlavních sekundárních cílových ukazatelů. Jeden z hlavních sekundárních cílových ukazatelů – riziko exacerbace ledvinného postižení (relaps LN, zhroucení funkce ledvin apod.) a úmrtí – byl u pacientů léčených BEL významně nižší než u pacientů, kterým bylo podáváno placebo, což skutečně podporuje predikci navození a udržení dlouhodobější remise LN. Účinek BEL se ve srovnání s placebem projevil nejen na klinických parametrech, ale také na vybraných biomarkerech (významný pokles hodnoty protílátka proti dvouvláknové DNA [dsDNA], proti C1q a vzestup až normalizace snížených hodnot složek C3 a C4 komplementu). Při léčbě BEL se ověřil příznivý bezpečnostní profil, který byl v souladu s výsledky dříve publikovaných studií. Nejčastějším nežádoucím účinkem byl výskyt infekcí horních cest dýchacích (zhruba u 12 % jedinců).

Určité nedostatky studie spočívají ve skutečnosti, že metodická kritéria pro zařazení dle základní imunosupresivní léčby

(CFA/MMF) a také dle rasové příslušnosti (černošská/nečernošská rasa) tak, jak byla proponována ve vstupních metodických kritériích, nebyla zcela naplněna. Z hlediska základní imunosuprese byl celkově zařazen nižší počet jedinců se základní imunosupresí CFA proti MMF (CFA : MMF – 118 : 328) a z hlediska rasové příslušnosti byli v relativně malé míře zařazeni pacienti černošské rasy (černošská rasa : nečernošská rasa – 61 : 385). Primárního cílového ukazatele bylo nicméně dosaženo významně častěji u pacientů s léčbou BEL (proti placebo) v obou skupinách základní imunosuprese. Také u pacientů černošské rasy byly prokázány příznivější výsledky ve skupině s BEL proti skupině s placebem, i když byl tento trend méně zřetelný než u pacientů nečernošské rasy. Tyto výsledky jsou v souladu s dřívějšími pozorováními o méně příznivém průběhu LN u černošské rasy. Celkově lze uzavřít, že výsledky studie BLISS-LN nepochybně přispějí k dalšímu rozšíření léčby aktivní LN o BEL.

V souvislosti s poměrně úspěšnými výsledky dosud publikovaných randomizovaných klinických studií s BEL se nabízí porovnání s dalšími látkami zaměřenými na B lymfocyty, které hrají ústřední roli v patogenezi SLE, a konkrétně především s rituximabem (RTX). Zatímco v řadě kazuistických sdělení, retrospektivních a nekontrolovaných studií u pacientů se SLE se zdál být účinek RTX slibný, nebyl tento účinek potvrzen v rámci randomizovaných kontrolovaných studií (EXPLORER, LUNAR).<sup>6,7</sup> Použití RTX u pacientů se SLE tak zůstává v režimu off-label. Jednoznačné vysvětlení rozdílu v dosažených výsledcích mezi oběma látkami nebylo dosud podáno, léčebné využití RTX u SLE je však nadále předmětem výzkumu a s ohledem na odlišný mechanismus působení BEL a RTX na B lymfocyty lze předpokládat možný synergistický efekt obou látek.<sup>8</sup> Tyto předpoklady jsou nyní ověřovány v některých recentně probíhajících studiích.<sup>9,10</sup>

#### LITERATURA

1. Hanly JG, O’Keeffe AG, Su L, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:252–262.
2. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM, et al. Risk of End-Stage Renal Disease in Patients With Lupus Nephritis, 1971–2015. A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1432–1441.
3. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2011; 377:721–731.
4. Furie R, Petri M, Zamani O, 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 Rheumatol* 2011;63:3918–3930.
5. Tunncliffe DI, Palmer SC, Henderson I, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:1–276.
6. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, 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 Rheumatol* 2010;62:222–233.
7. 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.
8. Wise LM, Stohl W. Belimumab and Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: A Tale of Two B Cell-Targeting Agents. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:303.
9. Kraaij T, Kamerling SWA, de Rooij ENM, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *Autoimmun J* 2018;91:45–54.
10. Teng YKO, Bruce IN, Diamond B, et al. Phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, 104-week study of subcutaneous belimumab administered in combination with rituximab in adults with systemic lupus erythematosus (SLE): BLISS-BELIEVE study protocol. *BMJ Open* 2019;9:1–8.