

Voclosporin v léčbě lupusové nefritidy

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.

Lupusová nefritida (LN) je závažným projevem systémového lupusu erythematos (SLE). Během deseti let od diagnózy může vést k selhání ledvin až ve 20 % případů. Pro monitorování odpovědi na léčbu se běžně využívá proteinurie, jejíž snížení po 6–12 měsících léčby je nejlepším prediktorem dlouhodobé prognózy pacienta, včetně rizika relapsu, selhání ledvin nebo úmrtí. Cílové hodnoty poměru protein/kreatinin v moči (UPCR) jsou po roce terapie 0,5–0,7 mg/mg,¹ ale až u 60 % pacientů se jich nedaří dosáhnout, a proto je nutno hledat účinnější možnosti léčby.

Přidání kalcineurinových inhibitorů ke standardní imunosupresivní terapii v léčbě LN vylepšilo ve studiích pocházejících převážně z Asie míru renální odpovědi a umožnilo podání nižších dávek kortikosteroidů i mykofenolát mofetilu (MMF), ale důkazy u jiných populací pacientů chyběly. Voclosporin je nový kalcineurinový inhibitor vyvinutý pro léčbu LN, který má oproti standardním kalcineurinovým inhibitorům několik výhod, zejména vzhledem k farmakokinetickému profilu odpadá nutnost monitorovat jeho koncentrace, příznivější jsou i účinky na hodnoty lipidů a glykemie, a navíc neovlivňuje koncentrace kyseliny mykofenolové.² Účinnost voclosporinu v dávce 23,7 mg 2× denně v kombinaci s terapií MMF a kortikosteroidy již byla ověřena ve studii fáze II (AURA-LV).³ Cílem nyní prezentované mezinárodní multicentrické randomizované kontrolované studie fáze III AURORA 1 bylo posoudit účinnost a bezpečnost voclosporinu u pacientů s aktivní LN u větší heterogenní multietnické populace.

Do studie byli zařazováni pacienti se SLE a LN třídy III, IV a/nebo V do dvou let od provedení biopsie ledvin. LN musela být aktivní, s aktuálním UPCR aspoň 1,5 mg/mg (resp. 2 mg/mg v případě čisté LN třídy V). Pokud byl interval od biopsie delší než půl roku, byl vyžadován aspoň dvojnásobný vzestup proteinurie v posledních šesti měsících. Vylučovacím kritériem byla glomerulární filtrace (GFR) ≤ 45 ml/min/1,73 m². Pacienti byli v poměru 1 : 1 randomizováni k podání buď voclosporinu v dávce 23,7 mg 2× denně, nebo placebo. Všichni pacienti byli vstupně léčeni dvěma pulsy methylprednisolonu a dále p.o. kortikosteroidy v počáteční dávce 20–25 mg/den, s rychlou detakcí na 2,5 mg/den v průběhu 16 týdnů.

MMF byl podáván v dávce 2× 1 g/den u všech pacientů. Primárním cílovým ukazatelem byla kompletní renální odpověď za 52 týdnů (definovaná jako UPCR $\leq 0,5$ mg/mg; GFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² nebo bez většího než 20% poklesu; bez podání záchranné medikace; s maximální povolenou dávkou kortikosteroidů danou protokolem). Hlavní sekundární ukazatele zahrnovaly např. dobu do dosažení UPCR $\leq 0,5$ mg/mg; parciální renální odpověď ve 24. a 52. týdnu; dobu do 50% poklesu UPCR proti vstupním hodnotám a kompletní renální odpověď v čase ve 24. týdnu.

Do studie bylo zařazeno 357 pacientů, z nichž 179 bylo randomizováno do skupiny s voclosporinem a 178 do skupiny s placebem. Primárního cílového ukazatele se podařilo dosáhnout významně častěji u pacientů léčených voclosporinem (u 73 [41 %] ze 179 pacientů) než při podávání placebo (40 [23 %] ze 178 pacientů; poměr šancí [OR] = 2,65; 95% interval spolehlivosti [95% CI] 1,64–4,27, $p < 0,0001$). Také všechny klíčové sekundární ukazatele byly významně příznivější ve skupině s voclosporinem, kde více pacientů dosáhlo UPCR $\leq 0,5$ mg/mg a oproti vstupním hodnotám dosáhlo také více pacientů aspoň 50% poklesu UPCR, který byl navíc při terapii voclosporinem častější (medián 29 dní vs. 63 dní v kontrolní skupině). I při analýze dosažení primárního cílového ukazatele v různých podskupinách pacientů (dle pohlaví, věku, rasy, regionu, bioptického nálezu apod.) byl patrný trend k lepší odpovědi při terapii voclosporinem než v kontrolní skupině (OR vždy vyšší než 1), i když ne vždy byl statisticky významný.

Nejčastějším nežádoucím účinkem byly v obou větvích studie infekce. Závažné nežádoucí účinky byly pozorovány u 21 % pacientů v obou skupinách. Během studie zemřelo šest pacientů, jeden ve skupině s voclosporinem a pět ve větvi s placebem, úmrtí nebyla investigátory považována za související se studijní medikací. Voclosporin měl příznivý efekt na koncentrace lipidů a nebyl zaznamenán nepříznivý vliv na glykemie. Funkce ledvin zůstala v průměru v obou větvích po dobu studie stabilní, krátce po zahájení terapie voclosporinem byl pozorován pouze mírný pokles odhadované glomerulární filtrace (eGFR), související se známými hemodynamickými účinky kalcineurinových inhibitorů.

Závěrem autoři shrnují, že vocloporin v kombinaci s MMF a nízkodávkovanými kortikosteroidy vedl ke klinicky a statisticky lepší kompletní renální odpovědi

v porovnání s kontrolní skupinou léčenou pouze MMF a kortikosteroidy, a to při srovnatelném bezpečnostním profilu.

KOMENTÁŘ

MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.; prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

Lupusová nefritida (LN) je stále závažnou komplikací systémového lupus erythematoses (SLE), autoimunitního onemocnění postihujícího zejména mladší ženy. Přestože se prognóza onemocnění nepochybně zlepšila, míra dosažení kompletní odpovědi na léčbu není uspokojivá, odpověď bývá pozdní – mnoho pacientů jí dosáhne až po více než šesti měsících, či dokonce po více než roce, riziko selhání ledvin je poměrně vysoké, terapie je navíc mnohdy spojena se řadou nežádoucích účinků, a i kvalita života pacientů se SLE a LN zůstává snižena. Je tedy třeba hledat novější, účinnější a ideálně bezpečnější léčebné postupy.

V oblasti léčby LN se proto v posledních letech výrazně rozvíjí oblast biologické terapie, přes některá zklamání z randomizovaných studií⁴ zůstává terapie cílená na B lymfocyty (nejvíce používaným lékem je rituximab) alternativou zejména u refrakterních případů LN nebo tam, kde standardní terapie není tolerována.¹ Nedávno byla publikována také pozitivní data o účinku belimumabu jako přídatné terapie LN.⁵ Biologická terapie je ale dosud podávána převážně parenterálně a ne vždy je snadno dostupná.

V nyní komentované studii se autoři vydali jinou cestou, cestou tzv. multi-target terapie (terapie mířící na více „cílů“), která byla za využití dříve dostupných kalcineurinových inhibitorů již úspěšně používána zejména v Asii.⁶ Přínosem studie AURORA 1 proti těmto studiím je jednak využití nověji dostupného vocloporinu s příznivějšími farmakokinetickými i farmakodynamickými vlastnostmi a jednak zastoupení center a pacientů z téměř celého světa. Autoři bezprostředně navázali na předchozí studii s vocloporinem AURA-LV,³ kde byl vocloporin na pozadí standardní terapie MMF a kortikosteroidy podáván ve dvou různých dávkách (23,7 mg a 39,5 mg 2× denně). Statisticky významně vyšší účinnosti v míře dosažení kompletní renální remise po šesti měsících (primárního cílového ukazatele) bylo v této studii dosaženo pouze ve větvi s nižším dávkováním, a ta proto byla vybrána pro pokračující studii. Ve studii AURA-LV bylo ale ve skupině pacientů léčených nižší dávkou vocloporinu pozorováno významně více úmrtí než ve skupině s vyšší dávkou i než ve skupině léčené

placebem (11,2 % vs. 2,3 % vs. 1,1 %), a přestože se mohlo jednat o náhodu, panovaly mírné obavy. Je proto povzbudivé, že vyšší mortalita nebyla v nyní komentované studii pozorována a vůbec celkově byl bezpečnostní profil vocloporinu srovnatelný s placebem.

Jednoznačně pozitivním zjištěním současné studie je také dobrá účinnost terapie i při poměrně výrazné redukci dávky kortikosteroidů, která byla nižší i než v předchozích asijských studiích s kalcineurinovými inhibitory. Jinak v obecné rovině studie spíše potvrdila, co se o účinku kalcineurinových inhibitorů vědělo, jejich efekt na proteinurii nepřekvapí, a přestože výraznější a také rychlejší snížení proteinurie může být pro pacienty jistě přínosem i v dlouhodobém horizontu, sledování ve studii AURORA 1 bylo pouze roční. Dlouhodobější účinnost a bezpečnost tohoto terapeutického postupu tak bude muset být teprve ověřena v probíhající pokračující studii AURORA 2. Pro využití vocloporinu v běžné praxi bude jistě důležitá i nastavená cena tohoto přípravku, je otázkou, zda pak v nákladové efektivitě předčí současně dostupné kalcineurinové inhibitory.

Nevýhodou komentované studie je, jak autoři sami připouštějí, poměrně široké povolené okno od biopsie ledvin po zařazení do studie, optimální by jistě bylo, kdyby byla provedena těsněji před zařazením. Další nevýhodou pak jsou chybějící data o extrarenální aktivitě SLE, bylo by zajímavé vědět, zda i ta byla při terapii vocloporinem ovlivněna více než při terapii placebem.

Dalším bodem, jenž představuje téma pro diskusi a kterým se doposud zabývaly pouze menší studie⁷ a komentovaná studie jej neřešila, je, zda by kalcineurinové inhibitory mohly sloužit jako léčba proliferativní LN i samy o sobě, resp. v kombinaci s kortikosteroidy, ale bez současně podávaného MMF (nebo např. aspoň s významnější redukcí jeho dávky).

Přes určité limity jsou nicméně výsledky studie celkově pozitivní a účinnost i bezpečnostní profil vocloporinu na pozadí standardní terapie lupusové nefritidy slibné. Budoucí studie zřejmě záhy ukážou, nakolik se vocloporin nakonec zařadí do našeho běžného léčebného postupu u pacientů s LN.

LITERATURA

1. Panouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:736–745.
2. van Gelder T, Huizinga RB, Lisk L, Solomons N. Voclosporin: a novel calcineurin inhibitor without impact on mycophenolic acid in patients with SLE. *Nephrol Dial Transplant* 2021 Feb 2;gfabo22. doi: 10.1093/ndt/gfabo22. Epub ahead of print.
3. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF 3rd, et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int* 2019;95:219–231.
4. 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.
5. 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.
6. Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;162:18–26.
7. Zavada J, Pesickova S, Rysava R, et al. Cyclosporine A or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis: the Cyclofa-Lune study. *Lupus* 2010;19:1281–1289.