

# Anifrolumab – inhibice účinků interferonu $\alpha$ jako nová možnost léčby systémového lupus erythematoses a (potenciálně) i lupusové nefritidy

Jayne D, Rovin B, Mysler F, et al. Phase II randomised trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis.

*Ann Rheum Dis* 2022;81:496–506.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** anifrolumab – biologická léčba – lupusová nefritida – systémový lupus erythematoses

Lupusová nefritida je nejčastější závažnou komplikací systémového lupus erythematoses (SLE) a v průběhu života se vyvine až u 40 % pacientů se SLE. Prognóza proliferativní lupusové nefritidy (typ III a IV) zůstává stále závažná – až u 45 % pacientů se vyvine do 15 let nezvratné selhání ledvin vyžadující léčbu dialýzou nebo transplantací.<sup>1</sup>

U více než 80 % pacientů s lupusovou nefritidou jsou zvýšeně transkribovány geny stimulované interferony typu I (zejména interferonem  $\alpha$ ). Tato zvýšená transkripce genů stimulovaných interferonem se běžně označuje jako „interferon gene signature“, což by se dalo (nepříliš výstižně) přeložit jako „interferonový genový podpis“. Pacienti s aktivací genů stimulovaných interferony mají častěji aktivní lupusovou nefritidu a sníženou odpověď na standardní léčbu.<sup>2</sup>

Anifrolumab je monoklonální protilátka proti receptoru pro interferon  $\alpha$ . Anifrolumab byl dosud testován u pacientů se středně závažným a závažným SLE ve dvou rozsáhlých studiích fáze 3 (TULIP-1 a TULIP-2).<sup>3,4</sup> Anifrolumab podávaný jednou měsíčně i.v. v dávce 300 mg prokázal ve studii TULIP-2 terapeutický efekt a bezpečnost<sup>3</sup> a byl nyní na těchto datech schválen americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) a Evropskou lékovou agenturou (EMA) jako přídatná léčba pro pacienty se středně těžkým až těžkým průběhem SLE (s pozitivitou autoprotilátek) přes léčbu standardními imunosupresivy. Pacienti s aktivní lupusovou nefritidou byli ale ze studií TULIP-1 a TULIP-2 vyloučeni.

Komentovaná studie prezentuje primární analýzu (po 52 týdnech) dvouleté randomizované, placebem kon-

trolované studie fáze 2 u pacientů s aktivní lupusovou nefritidou (TULIP-LN – Treatment of Uncontrolled Lupus via the Interferon Pathway – Lupus Nephritis).

Sto čtyřicet devět pacientů (z 66 center v 16 zemích) ve věku 18–70 let splňujících alespoň 4 z 11 kritérií SLE (dle American College of Rheumatology [ACR]) s pozitivitou antinukleárních protilátek (ANAb) a protilátek proti ds-DNA nebo Sm antigenu s aktivní lupusovou nefritidou typu III nebo IV (ev. s kombinací III/V nebo IV/V) potvrzenou renální biopsií ne více než tři měsíce před zařazením do studie, s proteinurií alespoň 1 g/g kreatininu a odhadovanou glomerulární filtrací  $\geq 35$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bylo randomizováno v poměru 1 : 1 : 1 k léčbě anifrolumabem v běžné dávce 300 mg jednou měsíčně, k intenzifikovanému režimu anifrolumabu (první tři dávky 900 mg a poté 300 mg jako v běžném režimu) nebo k podávání placeba po dobu 48 týdnů. Pacienti byli stratifikováni podle výše proteinurie a „interferonového podpisu“. Studijní medikace byla podávána navíc k základní léčbě kortikosteroidy a mykofenolátem.

Primární cílový parametr byl hodnocen po 52 týdnech dvojitě zaslepené části studie. Poté pacienti absolvovali osmitýdenní bezpečnostní sledování a poté mohli být znovu randomizováni k dalšímu roku aktivní léčby. V komentované publikaci jsou ale uvedena pouze data po prvním roce studie.

Primárním cílovým parametrem byla změna poměru protein/kreatinin ve vzorku z 24hodinového sběru moči po 52 týdnech léčby (srovnání obou skupin léčených anifrolumabem s pacienty na placebu). Sekundárním cílovým parametrem byla přísněji defi-

novaná kompletní renální odpověď vyjádřená jako proteinurie  $\leq 0,7$  g/g kreatininu, odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR)  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bez poklesu eGFR  $\geq 20$  %; exploratorním cílovým parametrem byla kompletní remise na nízké dávce kortikosteroidů ( $\leq 7,5$  mg v týdnech 24–52).

Typ III lupusové nefritidy mělo 26,9 % a typ IV 73,1 % pacientů. Vysoké hodnoty „interferonového podpisu“ mělo 94,5 % pacientů. Vstupně mělo 77,2 % pacientů eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Přes randomizaci měla naneštěstí placebová skupina ve srovnání s pacienty léčenými anifrolumabem mírně vyšší proteinurii a nižší průměrnou eGFR, delší dobu od stanovení diagnózy lupusové nefritidy a více pacientů s nízkou hodnotou C<sub>3</sub> a C<sub>4</sub>. Dvaapadesátý týden studie ukončilo na studijní medikaci 69,7 % pacientů, léčbu ukončilo předčasně více pacientů v placebové větvi (42,9 %) než na běžné (28,9 %) nebo intenzifikované (19,6 %) léčbě anifrolumabem.

Primární cílový parametr se nelišil mezi pacienty s aktivní a placebovou léčbou, poměr protein/kreatinin klesl při aktivní léčbě (běžné + intenzifikované) o 69 % (na 0,92 g/g) a při podávání placeba o 70 % (na 1,05 g/g).

Farmakokinetická analýza ale ukázala, že pacienti užívající běžnou dávku anifrolumabu dosahovali suboptimální expozice anifrolumabu kvůli ztrátám anifrolumabu do moči u proteinurických nemocných. Pacienti léčení běžnými dávkami anifrolumabu se v žádném parametru účinnosti nelišili významně od pacientů na placebo.

Ačkoli měly obě skupiny pacientů léčených anifrolumabem v průběhu studie numericky nižší poměr protein/kreatinin v moči, v 52. týdnu nebyl rozdíl významný proti placebo ani pro pacienty na intenzifikované léčbě.

Podíl pacientů, kteří dosáhli v 52. týdnu kompletní remise, byl stejný v kombinované aktivní a placebové větvi (31 % vs. 31,1 %). Kompletní remise dosáhlo ale významně více pacientů na intenzifikované léčbě anifrolumabem (45,5 % vs. 31,1 %).

Poklesu proteinurie pod 0,7 g/g dosáhlo na intenzifikované léčbě anifrolumabem v 52. týdnu 50 % pacientů, zatímco v placebové větvi to bylo jen 35,6 % pacientů. V 52. týdnu mělo eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bez poklesu

eGFR o 20 % a více 81,8 % pacientů s intenzifikovanou léčbou a 73,3 % pacientů v placebové větvi.

Podíl pacientů v kompletní remisi s inaktivním močovým sedimentem byl také větší u pacientů na intenzifikované léčbě anifrolumabem než v placebové větvi (40,9 % vs. 13,3 %). Intenzifikovaný režim byl lepší než placebo i podle několika dalších exploratorních kritérií (různé definovaná remise onemocnění).

Podíl pacientů léčených stabilně nízkou dávkou kortikosteroidů ( $\leq 7,5$  mg/den) byl také vyšší u pacientů na intenzifikované léčbě anifrolumabem ve srovnání s placebem (55,6 % vs. 33,3 %). Podobně tomu bylo i s podílem pacientů v kompletní remisi léčených nízkou dávkou kortikosteroidů (34,1 % vs. 24,4 %). Pacienti s intenzifikovanou léčbou anifrolumabem zaznamenali také ve srovnání s placebem větší zlepšení v různých způsobech hodnocení aktivity SLE (SLEDAI-2K, PGA) a tendenci k většímu poklesu anti-ds-DNA a ke vzestupu hodnoty C<sub>3</sub>.

Pacienti s lupusovou nefritidou měli ve srovnání s pacienty se SLE bez nefritidy velmi odlišnou farmakokinetiku anifrolumabu (např. střední plazmatická koncentrace anifrolumabu byla ve 12. týdnu léčby u pacientů v intenzifikovaném režimu 63,4 µg/ml, ale jen 8,2 µg/ml u pacientů léčených běžnou dávkou anifrolumabu [o 50 % méně než při léčbě stejnou dávkou u pacientů se SLE bez nefritidy]). Po třetím měsíci léčby byli poddávkováni i pacienti s léčbou (vstupně) intenzifikovaným režimem anifrolumabu (dle měření hodnot anifrolumabu v 36. týdnu léčby). Clearance anifrolumabu byla vyšší u pacientů s vyšší proteinurií a postupně se v průběhu léčby snižovala paralelně s poklesem proteinurie.

Nežádoucí účinky se vyskytovaly mírně častěji u pacientů léčených anifrolumabem (92,2 % u pacientů v intenzifikovaném režimu vs. 89,8 % u pacientů na placebo). U pacientů léčených anifrolumabem se mírně častěji vyskytla infekce herpes zoster a chřipka. Rozdíl v závažných nežádoucích účincích byl mezi pacienty s intenzifikovanou léčbou anifrolumabem a pacienty, jimž bylo podáváno placebo, minimální (17,6 % vs. 16,3 %). Žádný pacient v době sledování nezemřel.

## KOMENTÁŘ

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

*Potřeba zlepšit prognózu pacientů s lupusovou nefritidou je skutečně naléhavá. Remise (zejména kompletní) dosahuje stále jen (malá) část pacientů, čas do remise je dlouhý, relapsy jsou časté a u významné části pacientů se stále vyvíjí nezvratné selhání ledvin.*

*V komentované studii TULIP-LN nebylo dosaženo rozdílu v primárním cílovém parametru, negativní výsledek byl ale z velké části způsoben suboptimálním dávkováním anifrolumabu (pravděpodobně v obou větvích, ale zásadním způsobem u pacientů užívajících běžnou dávku anifrolumabu, která ne-*

*zohlednila zvýšené ztráty anifrolumabu do moči u proteinurických pacientů).<sup>5</sup> K dosažení klinické účinnosti včetně poklesu proteinurie, vymizení hematurie a dosažení stabilní kompletní remise onemocnění při nízké dávce kortikosteroidů tedy byl nutný intenzifikovaný režim s vyššími vstupními dávkami anifrolumabu. Na konci 52. týdne léčby představoval rozdíl v kumulativním poměru protein/kreatinin v moči (který eliminuje možný vliv individuálních chyb ve sběru moči, dietě a fyzické aktivitě) mezi pacienty s intenzifikovanou léčbou anifrolumabem a pacienty ze skupiny placebo přibližně 30 %.*

Bezpečnostní profil anifrolumabu byl u pacientů s aktivní lupusovou nefritidou podobný jako u pacientů se SLE bez lupusu. Většina nežádoucích účinků byla mírných nebo jen středně závažných a nevedla k přerušení léčby anifrolumabem. Vyšší výskyt herpes zoster u pacientů s lupusovou nefritidou ve srovnání se SLE bez nefritidy byl opakovaně potvrzen, souvisí zřejmě s nutností intenzivnější imunosuprese u pacientů s lupusovou nefritidou a vyskytuje se zejména na začátku léčby v době, kdy pacienti současně užívají vysoké dávky kortikosteroidů.<sup>6</sup>

Komentovaná studie fáze 2 prokázala zejména bezpečnost léčby anifrolumabem u pacientů s lupusovou nefritidou a pomohla v hledání optimální dávky anifrolumabu, která by měla

být testována u lupusové nefritidy v navazující studii fáze 3. Pokles proteinurie po úvodních třech vyšších dávkách vede ke snížení clearance anifrolumabu s možným snížením dalších dávek, i když se zdá, že by mohlo být vhodné pokračovat v podávání vyšší dávky delší dobu, aby nebyli pacienti, u nichž dosud nedošlo k remisi onemocnění, dále poddávkováni.

Anifrolumab by měl být brzy v České republice dostupný pro pacienty s aktivním SLE. Zda anifrolumab v budoucnu rozšíří naše léčebné možnosti i u pacientů s lupusovou nefritidou, ukáží teprve další studie.

V každém případě jde ale o zcela inovativní, velmi slibný přístup, který by mohl mj. významně snížit riziko relapsu onemocnění.

#### LITERATURA

1. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. 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.
2. Feng X, Wu H, Grossman JM, et al. Association of increased interferon-inducible gene expression with disease activity and lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:2951–2962.
3. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2020;382:211–221.
4. Furie RA, Morand EF, Bruce IN, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol* 2019;1:e208–e219.
5. Kuruvilla DMT, Tummala R, Roskos L. Characterization of the nonlinear pharmacokinetics and time-varying clearance of anifrolumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) PharmSci* 2020;360.
6. Mok CC, Tse SM, Chan KL, et al. Prevalence and risk factors of herpes zoster infection in patients with biopsy proven lupus nephritis undergoing immunosuppressive therapies. *Lupus* 2020;29:836–844.