

EFFICACIA E SICUREZZA DI BELIMUMAB NELLA NEFRITE LUPICA

A cura della Dott.ssa Maria Sofia Molonia

TAKE HOME MESSAGES

- La nefrite lupica (LN) è un'inflammatione a carico del rene causata dal lupus eritematoso sistemico (LES), patologia cronica e multisistemica ad elevata morbilità e mortalità
- Pazienti affetti da nefrite lupica, a seguito del trattamento per 2 anni con belimumab in aggiunta alla terapia standard (rappresentata da micofenolato mofetile e ciclofosfamide-azatioprina), hanno presentato una migliore risposta
- I risultati positivi di questo trial fanno ben sperare in un esito positivo di estensione d'impiego di questo farmaco per la nefrite lupica

INTRODUZIONE

La nefrite lupica (LN) è un'inflammatione a carico del rene causata dal lupus eritematoso sistemico (LES), patologia cronica ad interessamento multisistemico con elevata morbilità e mortalità (1-4). Nello specifico, LN rappresenta una progressione di particolare gravità del LES, che si verifica nel 25-60% dei pazienti affetti da questa patologia. La sua presenza, infatti, può portare a danno tissutale renale permanente ed irreversibile, il cui esito è la nefropatia allo stadio terminale, che la rende potenzialmente letale (4-6). Nei pazienti con LN, il danno renale esita in proteinuria e/o ematuria ed in una riduzione della funzionalità renale con riduzione della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) e incremento dei livelli di creatinemia. Nonostante negli ultimi decenni si siano registrati diversi miglioramenti sia nella diagnosi che nel trattamento di questa complicanza, ancora oggi LN resta un indicatore di prognosi sfavorevole: il tasso di progressione a 15 anni fino alla malattia renale allo stadio finale si attesta, infatti, attorno ad una percentuale superiore al 40% per i pazienti con LN diffusa proliferativa. Questa situazione, purtroppo, è rimasta praticamente immutata per quasi tre decenni, portando alla ricerca di trattamenti alternativi da utilizzare come terapia aggiuntiva alla terapia standard, rappresentata da ciclofosfamide-azatioprina e micofenolato mofetile. Belimumab è un anticorpo monoclonale IgG1 λ , interamente umanizzato, che inibisce in maniera specifica l'attività biologica dello stimolatore dei linfociti B (BLyS), proteina transmembrana necessaria per la

trasformazione dei linfociti B in plasmacellule B produttrici di anticorpi. Nel LES, gli elevati livelli di BlyS si ritiene contribuiscano alla produzione di autoanticorpi (7). È attualmente disponibile, sia negli Usa che nella Ue, per il trattamento di pazienti affetti da LES attivo, di età uguale o superiore a 5 anni (8-9), da tempo disponibile in formulazione endovena, è, inoltre, da poco presente anche in formulazione sottocute, che ne amplia le possibilità d'impiego, anche alla luce dell'ottimizzazione della terapia in base alle esigenze del singolo paziente. L'idea di valutare l'impiego di belimumab nella LN si è basata sui risultati positivi ottenuti da due trial di fase 3, BLISS-52 e BLISS-76 (10-12). Diverse evidenze hanno inoltre dimostrato come, nei pazienti con LN, si verifichi un incremento dei livelli sierici, a seguito dell'innalzamento della produzione intrarenale, del fattore attivante i linfociti B (BAFF), recettore di BlyS (13). La neutralizzazione di BAFF e la down-regolazione della funzione delle cellule B auto-reattive rappresenta, dunque, un approccio terapeutico promettente contro LN.

Su questi presupposti è nato lo studio BLISS-LN (**The Efficacy and Safety of Belimumab in Patients with Active Lupus Nephritis**) (14), i cui dati sono stati pubblicati nel settembre del 2020 su *The new england journal of medicine*: esso ha dimostrato come i pazienti con LN attiva, trattati per 2 anni con belimumab, in aggiunta alla terapia standard (rappresentata da ciclofosfamide-azatioprina e micofenolato mofetile), presentino una risposta alla terapia superiore.

METODI DELLA RICERCA

BLISS-LN è uno studio di fase 3 randomizzato e in doppio cieco, della durata di 2 anni (104 settimane), che ha preso in esame 448 pazienti adulti, provenienti da 21 differenti paesi, con LES e LN sottoposti, in aggiunta alla terapia standard, al trattamento endovena con 10 mg/kg di belimumab ogni 28 giorni o a placebo (224 gruppo belimumab e 224 gruppo placebo). La terapia standard prevista dal protocollo dello studio si basava sull'impiego di micofenolato mofetile (da 1 a 3 mg/die) o di ciclofosfamide (500 mg a cadenza quindicinale, per un totale di 6 infusioni), seguita da azatioprina 2 mg/kg/die. Nello specifico 59 pazienti in ogni gruppo avevano ricevuto ciclofosfamide mentre 164 pazienti avevano ricevuto micofenolato mofetile. Il trattamento aggiuntivo con prednisone per via orale (dosaggi compresi tra 0.5 e 1 mg/kg/die), era consentito purchè venisse ridotta la posologia (≤ 10 mg/die) a 24 settimane. I partecipanti al trial avevano un'età media (\pm SD) di 33.4 ± 10.6 anni, un tempo dalla diagnosi di LES pari a 3.3 anni, e una durata mediana della nefrite pari a 0.2 anni. La maggior parte dei pazienti era affetta da LN di classe III (nefrite lupica focale) o IV (nefrite lupica diffusa) ed era di etnia asiatica. Solo il 14% dei pazienti era di etnia nera (32 pazienti per gruppo). Quanto al sesso di appartenenza, lo studio era rappresentato prevalentemente da pazienti di sesso femminile (90%).

L'endpoint primario era rappresentato dalla Risposta Renale Primaria di Efficacia (PERR), definita dal rapporto proteine urinarie/creatinina ≤ 0.7 , un tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) ≥ 60 mL/min/1.73 m² e l'assenza di terapia di soccorso a 104 settimane.

Tra gli endpoint secondari vi erano:

- Risposta Renale Completa (CRR): definita dal \geq a 90 ml/min/1.73m² e l'assenza di terapia di soccorso a 104 settimane;
- Determinazione della PERR a 52 settimane;
- Tempo necessario per la comparsa di un evento renale (ad es. insorgenza della malattia renale allo stadio finale, raddoppiamento della creatininemia, peggioramento della funzione renale, insuccesso terapeutico legato a malattia renale) o la morte;
- Punteggio del lupus eritematoso sistemico (SLEDAI) < 4 a 104 settimane;
- Sicurezza del trattamento.

L'insuccesso del trattamento era definito in base al soddisfacimento dei criteri seguenti:

- Violazione dei criteri d'impiego dei glucocorticoidi previsti dal protocollo o trattamento con farmaci immunosoppressori aggiuntivi a quelli sopra indicati nelle fasi di induzione o mantenimento della risposta;
- Inizio terapia con ACE-inibitori, sartani o antimalarici dopo 24 settimane;
- Impiego di dosi superiori a quelle permesse dei farmaci impiegati come terapia standard nel lupus.

RISULTATI

Prendendo in esame l'endpoint primario di efficacia (risposta PERR), a seguito del trattamento endovena di 2 anni con belimumab, ben il 43% dei pazienti randomizzati ha soddisfatto i criteri rispetto al 32% dei pazienti del gruppo placebo. I pazienti trattati con belimumab come terapia aggiuntiva alla standard, hanno avuto una probabilità maggiore del 60% di raggiungere l'endpoint primario di efficacia rispetto a quelli del gruppo placebo (OR=1.6; IC 95%= 1.0 - 2.3; p=0.03). Inoltre, la risposta PERR è stata raggiunta già dopo 24 settimane in proporzione più ampia nei pazienti trattati con belimumab rispetto al gruppo placebo. Considerando invece, l'endpoint secondario della risposta PERR ad un anno, l'obiettivo è stato raggiunto dal 47% dei pazienti del gruppo belimumab rispetto al 35% dei pazienti del gruppo placebo (OR=1.6; IC95%=1.1-2.4; p=0.02). Passando agli altri endpoint secondari chiave, un numero significativamente più elevato di pazienti trattati con belimumab ha soddisfatto l'endpoint più stringente della risposta CRR a 2 anni (30% vs. 20%; OR= 1.7; IC95%= 1.1-2.7; p=0.02). Già dopo 12 settimane di trattamento tale marker è stato raggiunto

più frequentemente nei pazienti del gruppo belimumab, così come nel caso del raggiungimento di una risposta CRR sostenuta fino a 2 anni (HR=1.58; IC95%= 1.08-2.31). I pazienti in trattamento con belimumab, inoltre, hanno mostrato un rischio significativamente ridotto di almeno il 50% di andare incontro a progressione della nefropatia allo stadio finale o, addirittura, di andare incontro ad evento letale (HR=0.51; IC95%= 0.34-0.77; p=0.001). I dati sopra citati sono riportati in modo dettagliato nella Tabella 1.

Tabella 1. Principali endpoint raggiunti nello studio					
Endpoint	Belimumab (N = 223)	Placebo (N = 223)	Differenza (%)	Rapporto di rischio (HR) (95% CI)*	P Value
	Numero dei pazienti (%)				
PERR a 104 settimane	96 (43)	72 (32)	11	1.6 (1.0-2.3)	0.03
CRR a 104 settimane	67 (30)	44 (20)	10	1.7 (1.1-2.7)	0.02
PERR a 52 settimane	104 (47)	79 (35)	11	1.6 (1.1-2.4)	0.02
Tempo di evento o morte renale	ND	ND	ND	0.5 (0.3-0.8)	0.001

È stata inoltre riscontrata una maggiore probabilità di raggiungere l'endpoint primario di efficacia nei pazienti in terapia con belimumab in associazione con micofenolato mofetile (HR=1.6; IC95%= 1.0-2.5), rispetto a quelli sottoposti a trattamento con belimumab in associazione a ciclofosfamide-azatioprina (HR=1.5; IC95%= 0.7-3.5). Per spiegare questa leggera difformità dei risultati, i ricercatori hanno ipotizzato che quanto osservato possa dipendere dal fatto che i pazienti trattati con ciclofosfamide potrebbero aver avuto una nefrite più resistente (15-17). Dai risultati è emerso, inoltre, che il 96% dei pazienti del gruppo belimumab e il 94% di quelli del gruppo placebo ha presentato uno o più eventi avversi (AEs), di questi il 26% del primo gruppo ed il 30% del secondo, ha sviluppato uno o più AEs seri. Il tasso di abbandono della terapia, a causa di AEs, è stato del 13% in entrambi i gruppi, con eventi avversi fatali nel 2% dei pazienti del gruppo belimumab e nell'1% dei pazienti del gruppo placebo. I principali eventi avversi sono riportati in modo dettagliato nella Tabella 2.

Tabella 2. Principali AEs riscontrati		
Evento	Belimumab (N = 223)	Placebo (N = 223)
	Numero di pazienti (%)	
AEs totali	214 (96)	211 (94)
AE correlati al trattamento	123 (55)	119 (53)
Infezioni alle vie aeree superiori	26 (12)	24 (11)
Infezioni al tratto urinario	15 (7)	13 (6)
Herpes zoster	13 (6)	10 (4)
Bronchite	11 (5)	10 (4)
Nasofaringite	8 (4)	8 (4)
Cefalea	9 (4)	5 (2)
Nausea	8 (4)	5 (2)
Rash	6 (3)	5 (2)
AEs seri	58 (26)	67 (30)
AEs seri correlati al trattamento	23 (10)	25 (11)
Infezioni	15 (7)	18 (8)
Disturbi respiratori, toracici e mediastistici	5 (2)	1 (1)
Disturbi del sangue e del sistema linfatico	3 (1)	2 (1)
Disturbi del sistema nervoso	0	3 (1)
Polmonite	3 (1)	4 (2)
Herpes zoster	3 (1)	2 (1)
AEs che hanno portato all'interruzione del farmaco di prova	29 (13)	29 (13)
Cancro	5 (2)	0
Reazioni post infusionali	26 (12)	29 (13)
Infezioni di particolare interesse, comprese le infezioni opportunistiche, l'herpes zoster, tubercolosi e sepsi	30 (13)	34 (15)
Infezioni serie	9 (4)	7 (3)
Depressione, suicidio o autolesioni	11 (5)	16 (7)
Comportamento suicida	7 (3)	12 (5)
Morte	6 (3)	5 (2)
AEs gravi fatali iniziati durante l'intervento di prova	4 (2)	3 (1)
AEs gravi fatali non iniziati durante l'intervento di prova	2 (1)	2 (1)

DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

BLISS-LN rappresenta, ad oggi, lo studio di maggiori dimensioni effettuato in pazienti con LN. I dati ottenuti dimostrano come belimumab, in aggiunta alla terapia standard, migliori in modo significativo la risposta renale dei pazienti affetti da LN rispetto alla terapia standard da sola. Sono comunque attualmente in corso analisi aggiuntive aventi l'obiettivo di valutare l'effetto del farmaco alla presenza di eventuali comorbidità del paziente. Alla luce dei risultati incoraggianti ottenuti, l'azienda produttrice del farmaco ha manifestato, dunque, la sua intenzione di attivare entro l'anno le procedure regolatorie necessarie all'aggiornamento delle indicazioni d'impiego di belimumab, al fine di renderne possibile l'utilizzo anche in questa sottopopolazione di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Arazi A, Rao DA, Berthier CC, et al. The immune cell landscape in kidneys of patients with lupus nephritis. *Nat Immunol* 2019; 20: 902-14.
2. Anders H-J, Saxena R, Zhao M-H, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6:
3. Maria NI, Davidson A. Protecting the kidney in systemic lupus erythematosus: from diagnosis to therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2020; 16: 255-67.
4. Menez SP, El Essawy B, Atta MG. Lupus nephritis: current treatment paradigm and unmet needs. *Rev Recent Clin Trials* 2018; 13: 105-13.
5. Hanly JG, O'Keefe AG, Su L, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 252-62.
6. Yap DYH, Tang CSO, Ma MKM, Lam MF, Chan TM. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3248-54.
7. Benlysta prescribing information. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline, 2019 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125370s067,761043s005lbl.pdf).
8. Blair HA, Duggan ST. Belimumab: A Review in Systemic Lupus Erythematosus. *Drugs*. 2018 Mar;78(3):355-366. doi: 10.1007/s40265-018-0872-z. PMID: 29396833.
9. Sciascia S, Radin M, Yazdany J, Levy RA, Roccatello D, Dall'Era M, Cuadrado MJ. Efficacy of belimumab on renal outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017 Mar;16(3):287-293. doi: 10.1016/j.autrev.2017.01.010. Epub 2017 Jan 29. PMID: 28147262.
10. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 721-31.
11. 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 Rheum* 2011; 63:3918-30.
12. Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus* 2013; 22: 63-72
13. Sun C-Y, Shen Y, Chen X-W, et al. The characteristics and significance of locally infiltrating B cells in lupus nephritis and their association with local BAFF expression. *Int J Rheumatol* 2013; 2013: 954292.
14. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, Amoura Z, Yu X, Mok CC, Santiago MB, Saxena A, Green Y, Ji B, Kleoudis C, Burriss SW, Barnett C, Roth DA. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2020 Sep 17;383(12):1117-1128. doi: 10.1056/NEJMoa2001180. PMID: 32937045.
15. Austin HA III, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int* 1994; 45: 544-50.
16. Dall'Era M, Stone D, Levesque V, Cisternas M, Wofsy D. Identification of biomarkers that predict response to treatment of lupus nephritis with mycophenolate mofetil or pulse cyclophosphamide. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 351-7.

17. Touma Z, Urowitz MB, Ibanez D, Gladman DD. Time to recovery from proteinuria in patients with lupus nephritis receiving standard treatment. *J Rheumatol* 2014; 41: 688-97
18. Contreras G, Lenz O, Pardo V, et al. Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis. *Kidney Int* 2006; 69: 1846-51.
19. Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, Lewis EJ. Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 244-54.