

¿Incrementa el número de remisiones en la nefritis lúpica asociar belimumab a la terapia estándar?

Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Onno Teng YK, Contreras G, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2020;383:1117-28.

Análisis crítico: Marc Xipell¹, Gema-María Lledó-Ibáñez², Gerard Espinosa^{2*}, Luis F. Quintana^{1*}

¹Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic de Barcelona. Centro de Referencia en Enfermedad Glomerular Compleja del Sistema Nacional de Salud de España (CSUR). Barcelona

²Servicio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona

NefroPlus 2021;13(1):40-44

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Objetivo

Evaluar la eficacia de belimumab en combinación con el tratamiento estándar en adultos con nefritis lúpica (NL) clase III, IV o V (ISN/RPS, 2003), así como su seguridad y tolerabilidad.

■ Tipo de diseño

■ Ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, controlado con placebo.

■ Asignación

■ Aleatoria, en proporción 1:1, a recibir belimumab intravenoso (a dosis de 10 mg/kg) o placebo, en ambos grupos asociado al tratamiento estándar (según protocolos ELNT y ALMS). La aleatorización se estratificó por régimen de inducción [dosis elevadas de corticoides (HDCS) + ciclofosfamida (CYC) frente a HDCS + micofenolato de mofetilo (MMF)] y raza (raza negra frente a otras).

■ Enmascaramiento

■ Sí, doble ciego.

■ Ámbito

■ Multicéntrico, multinacional: 107 centros de 21 países.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Hombre/mujer ≥ 18 años.
- Diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) según los criterios del American College of Rheumatology (ACR) de 1997.
- Diagnóstico de NL proliferativa activa, diagnosticada por biopsia, clase III o IV [excluyendo clase III (C), IV-S (C) y IV-G (C)] con o sin la presencia de clase V, o membrana pura de clase V utilizando los criterios 2003 ISN/RPS; la biopsia debía ser realizada como máximo en los 6 meses anteriores a la visita de selección.

- Título de anticuerpos antinucleares $\geq 1:80$ en la visita de selección (por inmunofluorescencia con Hep-2 o equivalente) y/o anticuerpos anti-ADN de doble cadena positivos (≥ 30 UI/ml por enzoinmunoanálisis de adsorción).
- NL activa en la visita de selección que requiere inducción con HDCS con CYC intravenosa o micofenolato en sus diversas formas orales. La terapia de inducción puede comenzar antes de la selección, pero debe iniciarse dentro de los 60 días anteriores o en el día 0. Se define NL activa como:
 - Cociente proteinuria/creatinuria (uPCR) ≥ 1 y
 - Sedimento urinario activo [al menos 1 de los siguientes: >5 hematíes por campo de alta potencia (hpf); >5 leucocitos por campo hpf; presencia de cilindros celulares de hematíes o leucocitarios].
- En el caso de las mujeres, no estar embarazadas ni en periodo de lactancia durante el periodo del estudio.

■ Criterios de exclusión (resumen)

- Pacientes tratados con diálisis en el primer año.
- Tasa de filtrado glomerular estimado (FGe) inferior a 30 ml/min/1,73 m².
- Fracasos previos de la inducción de CYC y MMF.
- Recibir tratamiento de inducción con CYC en los 3 meses anteriores al ensayo.
- Recibir terapia dirigida a células B (incluido belimumab) en el plazo de 1 año antes de la aleatorización.

■ Intervenciones y seguimiento

A los individuos se les administró la dosis del fármaco en estudio (belimumab 10 mg/kg) frente a placebo los días 0, 14, 28 y, a partir de entonces, cada 28 días durante 100 semanas con una evaluación final del periodo de tratamiento doble ciego a las 104 semanas. Asimismo, todos los individuos recibieron una terapia de base (inducción - mantenimiento, de acuerdo con la tolerabilidad) según los regímenes de tratamiento estándar:

*Los 2 autores comparten la autoría sénior del artículo.

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

- HDCS* + 6 pulsos de CYC 500 mg i.v. cada 2 semanas para la terapia de inducción, seguido de azatioprina (AZA) (2 mg/kg/día; \leq 200 mg/día) para la terapia de mantenimiento, o
- HDCS* + MMF (1-3 g/día oral) o micofenolato de sodio (720-2.160 mg/día oral) para la terapia de inducción, seguido de MMF para la terapia de mantenimiento (dosis 1-3 g/día hasta el final del estudio, si bien tras 6 meses la dosis podía reducirse a 1 g/día). Se recomendaba, de acuerdo con el criterio del médico, el tratamiento concomitante con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)/antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) y antipalúdicos, pero requería su inicio antes de la semana 24.

■ Variables de resultado

Variable principal

Objetivo primario inicial: respuesta renal ordinal (ORR) (completa, parcial o no respondedor) en la semana 104, que incluye cambios en el uPCR, el sedimento urinario y FGe.

A) Respuesta renal completa (CRR):

- No disminución del FGe $>10\%$ del valor previo al brote o ≥ 90 ml/min/1,73 m² y
- Sedimento urinario inactivo y
- uPCR $<0,5$ y
- No recibir terapia de rescate por fracaso del tratamiento.

B) Respuesta renal parcial (PRR):

- No disminución del FGe $>10\%$ del valor previo al brote o en rango normal y
- Reducción $\geq 50\%$ de hematíes por campo o presencia de < 5 hematíes por campo y ausencia de cilindros hemáticos y
- Descenso de uPCR $\geq 50\%$ y uPCR <1 , si la ratio basal ≤ 3 o uPCR <3 , si la ratio basal >3 y
- No recibir terapia de rescate por fracaso del tratamiento.

C) No respondedor: no cumple los criterios anteriores.

Objetivo primario final (modificado a los 5 años del inicio del ensayo): «respuesta principal de eficacia renal» (PERR, *primary efficacy renal response*) en la semana 104: respondedor frente a no respondedor. Se definió «respondedor» cuando cumplía:

- uPCR $\leq 0,7$ y
- No disminución del FGe $>20\%$ del valor previo al brote o ≥ 60 ml/min/1,73 m² y
- No requerimiento de terapia de rescate por fracaso terapéutico.

Se definió como «no respondedor» a aquellos que no cumplían los anteriores criterios.

Variables secundarias

- ORR a la semana 104 (CRR, PRR o no respondedor).
- PERR a la semana 52.

- Tiempo hasta la muerte o acontecimiento renal (enfermedad renal crónica terminal, duplicación de creatinina sérica, aumento de la proteinuria y/o empeoramiento de la función renal o fracaso del tratamiento relacionado con la enfermedad renal).

Otros objetivos de eficacia

Incluían, entre otros, índices de actividad SELENA-SLEDAI, PERR y CRR a lo largo del tiempo, tiempo hasta alcanzar PERR y CRR, *modified SLE Flare Index*, uso de corticoides, SLICC/ACR *damage index score* y variación en parámetros inmunológicos, proteinuria y FGe.

■ Definición de fracaso terapéutico

- Violación de las reglas de glucocorticoides [reducción gradual de glucocorticoides hasta ≤ 10 mg/día en la semana 24 y no exceder esta dosis hasta la semana 104 (excepciones: tratamiento de rescate a corto plazo permitido por protocolo entre las semanas 24 y 76 por razones distintas a la NL, siempre que no haya empeoramiento simultáneo de la función renal; no se permite ningún tratamiento de rescate con corticoides desde la semana 76-104)].
- Haber iniciado tratamiento con agentes inmunosupresores adicionales más allá de los regímenes de inducción y mantenimiento.
- Haber iniciado tratamiento con IECA, ARA-II o fármacos antipalúdicos después de la semana 24.
- Si la terapia estándar (CYC-AZA o MMF) excedía las dosis permitidas.

■ Tamaño muestral y análisis estadístico



Se calculó que una muestra de 448 pacientes (224 por brazo) proporcionaría al ensayo un poder estadístico del 80% para detectar una diferencia de 13,6 puntos porcentuales entre los grupos y una diferencia mínima detectable de 9,7 puntos porcentuales en el objetivo primario (PERR en la semana 104). La eficacia de los criterios de valoración se analizó mediante análisis por intención de tratar modificado. Los objetivos de PERR y CRR se analizaron con regresión logística. El tiempo transcurrido hasta un acontecimiento renal o muerte se analizó con una regresión de Cox. La ORR sin sedimento urinario se analizó con un análisis de rango de covarianza. Los datos de seguridad se analizaron mientras los pacientes recibían belimumab o placebo.

■ Promoción y conflicto de intereses

Ensayo de iniciativa de los investigadores, con Glaxo-SmithKline como patrocinador, que contribuyó al diseño del ensayo, la recopilación, el análisis y la interpretación de los datos, apoyó a los autores en el desarrollo del original y participó en la decisión de enviar el original para su publicación.

*HDGS: 0-3 pulsos i.v. de metilprednisolona 500-1.000 mg/pulso, seguido de prednisona oral 0,5-1,0 mg/kg/día con dosis diaria total de hasta 60 mg/día (o equivalente). Para el tratamiento de mantenimiento en ambos casos, debía reducirse progresivamente la dosis de corticoides hasta ≤ 10 mg de prednisona (o equivalente) la semana 24. Aquellos en que no pudo reducirse a ≤ 10 mg/día la semana 24 se consideraron fracaso del tratamiento.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se reclutó a 448 pacientes y se aleatorizó a 224 en el grupo de belimumab y a 224 en el grupo de placebo. Se estratificaron en cada grupo según el régimen de inducción (59 en cada grupo recibieron CYC y 164 recibieron MMF) y la raza. El análisis por intención de tratar modificado incluyó a 223 pacientes en cada grupo. El 65% de los pacientes del grupo de belimumab y el 59% del grupo de placebo completó las 100 semanas de tratamiento, respectivamente. La media de edad (\pm DE) fue $33,4 \pm 10,6$ años y la duración media de la NL fue 0,2 años (intervalo intercuartílico: 0,1-3,3). El 58% de los pacientes presentaron una NL de clase III o IV, en el 26% coexistió una clase III o IV con una clase V y el 16% presentó una clase V pura (ISN/RPS).

Resultado principal o primario: PERR (semana 104)

En la semana 104, un mayor número de pacientes del grupo de belimumab alcanzó la PERR [el 43 frente al 32%; *odds ratio* (OR): 1,6; intervalo de confianza del 95% (IC95%): 1,0-2,3; $p = 0,03$]. Esta diferencia se observó también en la semana 52 (el 47 frente al 35%; OR: 1,6; IC95%: 1,1-2,4; $p = 0,02$). Las diferencias entre ambos grupos se iniciaron desde la semana 24 en cada visita hasta el final del seguimiento. La probabilidad de presentar una PERR en la semana 104 fue mayor con belimumab que con placebo [*hazard ratio* (HR): 1,46; IC95%: 1,07-1,98]. Tanto en los subgrupos de MMF como de CYC-AZA, el número de pacientes que alcanzó la PERR fue más elevado en aquellos que recibieron belimumab, especialmente en el grupo de MMF, que incluía a mayor número de pacientes (OR en el subgrupo de MMF: 1,6; IC95%: 1,0-2,5; OR en el subgrupo CYC-AZA: 1,5; IC95%: 0,7-3,5).

Variables secundarias

En la semana 104, un mayor número de pacientes del grupo de belimumab alcanzó la CRR (el 30 frente al 20%; OR: 1,7; IC95%: 1,1-2,7; $p = 0,02$). Esta diferencia se observó desde la semana 12. La probabilidad de presentar una CRR en la semana 104 fue mayor con belimumab que con placebo (HR: 1,58; IC95%: 1,08-2,31). En el subgrupo de MMF, el porcentaje de pacientes con una CRR fue mayor en el grupo de belimumab que en el grupo de placebo; sin embargo, en el subgrupo de CYC-AZA, los porcentajes de pacientes con respuesta fueron equivalentes en los grupos de belimumab y de placebo. El grupo de pacientes que recibió belimumab tuvo un riesgo considerablemente menor de presentar un acontecimiento renal o muerte que el grupo que recibió placebo (HR: 0,51; IC95%: 0,34-0,77; $p = 0,001$). Si bien los datos son limitados, los pacientes de raza negra que recibieron belimumab al parecer tenían más probabilidades de tener una PERR y una CRR.

Efectos secundarios

Los efectos adversos fueron similares en ambas ramas y el perfil de seguridad de belimumab en este ensayo fue coherente con el observado en ensayos previos de belimumab en pacientes con LES.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Belimumab asociado a la terapia estándar en la NL mejoró la respuesta renal, disminuyó en casi el 50% el riesgo de un acontecimiento renal y tuvo un perfil de seguridad similar a la terapia estándar aislada.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Los resultados del ensayo BLISS-LN demuestran que la adición de belimumab a la terapia estándar en los pacientes con NL mejora el pronóstico renal al alcanzar la PERR un mayor número de pacientes del grupo belimumab.

La PERR es un resultado novedoso y particular, diseñado específicamente para el estudio. Sin embargo, no fue el objetivo primario original del trabajo, sino que se definió 5 años después del inicio del ensayo. Los autores defienden el cambio con el fin de armonizar las nuevas evidencias sobre los factores predictivos de respuesta renal a largo plazo con los objetivos del estudio (p. ej., la importancia de una reducción de la proteinuria a $<0,8$ g/24 h o la falta de valor predictivo del sedimento urinario). De acuerdo con los autores, el cambio se realizó antes de retirar el enmascaramiento y de realizarse cualquier *interim analysis*.

La PERR tiene algún valor añadido a la tradicional respuesta renal ordinal (respuesta completa, parcial o sin respuesta): no permite el concepto de «respuesta parcial» sino simplemente agrupa entre «respondedores» y «no respondedores»; no valora el sedimento urinario, sujeto a posibles variaciones entre observadores y técnicas, y susceptible a confusiones con hematuria no glomerular; asimismo, garantiza la reducción progresiva de los glucocorticoides a ≤ 10 mg/día en la semana 24 (de lo contrario se consideraría como fracaso terapéutico o requerimiento de medicación de rescate). Sin embargo, con el cambio de criterio de valoración se permite una mayor variación de FGe en la PERR en comparación con la CRR (no disminución del FGe por encima del 20% del valor previo al

brote, o ≥ 60 ml/min/1,73 m² frente a no disminución del FGe por encima del 10% del valor previo al brote o ≥ 90 ml/min/1,73 m², respectivamente), así como un uPCR más permisivo ($\leq 0,7$ frente a $< 0,5$, respectivamente).

El hecho de que el tratamiento de inducción (CYC o MMF) no fue aleatorizado sino a criterio del médico tratante representa un potencial sesgo en cuanto a la gravedad de la NL, si bien este se minimizó mediante la estratificación en ambas ramas del estudio (belimumab y placebo) en subgrupos según el tratamiento recibido. De hecho, la evaluación de estos subgrupos indica que el beneficio de belimumab se observó principalmente en aquellos pacientes que recibieron inducción con MMF. Si este beneficio está en relación con la gravedad de la NL o con la combinación de los fármacos, es un asunto aún por dilucidar.

Hasta el 83% de los pacientes presentó un FGe > 60 ml/min/1,73 m² y casi el 60% un FGE > 90 ml/min/1,73 m². Es bien conocido que la creatinina sérica no es un buen marcador para caracterizar la gravedad histológica de la NL. Sería interesante conocer el subtipo histológico en las biopsias iniciales, así como los índices de actividad y cronicidad, de cara a analizar qué pacientes obtuvieron mejor respuesta. Esto permitiría valorar su eficacia en las formas proliferativas y/o membranosas. Un análisis mediante la estratificación del nivel de proteinuria con el subtipo histológico permitiría evitar factores de confusión. Esto es especialmente importante en este estudio, donde la media de FGe de los pacientes era de $100,5 \pm 40,2$ ml/min. Por tanto, alcanzar una PERR en muchos de estos pacientes podría estar determinado principalmente por la disminución de la proteinuria. De igual modo, pudiéramos encontrar formas proliferativas muy graves, que quizá no se manifesten con una gran cuantía de proteinuria y ni siquiera de disfunción renal, pero con un elevado índice de actividad en la biopsia. Alcanzar la PERR en estas últimas puede ser fácilmente asequible a pesar de la gravedad, al no contemplar la PERR el grado de proteinuria inicial sino simplemente el hecho de alcanzar un valor de uPCR $\leq 0,7$. Todos estos hallazgos confirman la importancia de realizar biopsias de control en los ensayos de NL para establecer si hay remisión histológica.

A pesar de las limitaciones, debemos poner en valor el beneficio que aporta belimumab en este complejo contexto clínico. Se trata del ensayo clínico en NL activa más ambicioso (mayor número de pacientes con 2 años de seguimiento) que jamás se haya realizado y abre la puerta a nuevas opciones para mejorar el perfil de seguridad y calidad de vida de estos pacientes. Si bien solamente hubo una diferencia del 10% de más pacientes que alcanzaron una PERR en el grupo belimumab en comparación con el grupo placebo, conviene señalar que, incluso con belimumab asociado, ni siquiera el 50% de los pacientes alcanzaron la PERR. Por este motivo es fundamental establecer en el futuro inmediato qué pacientes se beneficiarían más, teniendo en cuenta un análisis coste-efectivo de acuerdo al NNT, el elevado coste de belimumab y la duración del tratamiento.

En resumen y de acuerdo con los resultados de este ensayo, actualmente el papel de belimumab sería aumentar las opciones de respuesta al tratamiento de inducción disminuyendo la comorbilidad asociada a esteroides en los pacientes con NL activa, especialmente en combinación con MMF, con un beneficio observado, aproximadamente, la semana 24 en este estudio. Con los datos del ensayo no podemos obtener información acerca de la eficacia de belimumab como tratamiento aislado en la NL, ni como tratamiento de rescate en pacientes refractarios o con recaídas, ni extraer conclusiones sobre pacientes con función renal gravemente reducida. Se necesitan análisis adicionales que evalúen la influencia de la clase de NL y el nivel de proteinuria sobre la respuesta a belimumab.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La adición de belimumab a la terapia estándar en los pacientes con NL puede mejorar el pronóstico renal, especialmente en los pacientes con MMF. Son necesarios análisis adicionales que evalúen qué subgrupo de pacientes se beneficiarán más del uso de belimumab.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica/enfermedades glomerulares y autoinmunes

Tema: Nefropatía lúpica

Tipo de artículo: Tratamiento/intervención

Palabras clave: Nefropatía lúpica. Belimumab. Tratamiento anti-Blys/BAFF

NIVEL DE EVIDENCIA: I

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A

Conflicto de intereses

El Dr. G. Espinosa ha recibido honorarios de GSK por conferencias y ha participado en juntas asesoras de GSK. El Dr. L.F. Quintana ha recibido honorarios de GSK por conferencias. El resto de autores no refieren conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

- Allison SJ. Belimumab in lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16:702.
- Binda V, Trezzi B, Del Papa N, Beretta L, Frontini G, Porata G, et al. Belimumab may decrease flare rate and allow glucocorticoid withdrawal in lupus nephritis (including dialysis and transplanted patient). *J Nephrol.* 2020;33:1019-25.
- Cassia M, Alberici F, Gallieni M, Jayne D. Lupus nephritis and B-cell targeting therapy. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13:951-62.
- Gregersen JW, Jayne DRW. B-cell depletion in the treatment of lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:505-14.
- Jordan NP, D'Cruz DP. Efficacy, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of belimumab for systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11:1635-45.
- Morel J, Hahne M. To target or not to target APRIL in systemic lupus erythematosus: That is the question! *Arthritis Res Ther.* 2013;15:1-2.
- Oliva-Damaso N, Bomback AS. Belimumab in Lupus Nephritis: New Trial Results Arrive During an Exciting Time for Therapeutics. *Am J Kidney Dis.* 2021;77:984-7.
- Onuora S. Adding belimumab improves lupus nephritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16:601.
- Schwartz A, Relle M, Meineck M, Föhr B, Triantafyllis K, Weinmann A, et al. Renal tubular epithelial cell-derived BAFF expression mediates kidney damage and correlates with activity of proliferative lupus nephritis in mouse and men. *Lupus.* 2018;27:243-56.
- Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:365-73.
- Ward M, Tektonidou MG. Belimumab as Add-on Therapy in Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2020;383:1184-5.