

Υποδόριο Belimumab στη νεφρίτιδα του ΣΕΛ

Μπορώ και στο ιατρείο μου Part II

ΣΤΑΜΑΤΗΣ-ΝΙΚΟΣ ΛΙΟΣΗΣ

Καθηγητής

Ιατρική Σχολή Παν/μίου Πατρών &

ΠΓΝΠ

Σύγκρουση Συμφερόντων

- UCB
- AbbVie
- Pfizer
- Boehringer-Ingelheim
- Mylan
- BIANEΞ
- Lilly

Ασθενής Π.Π. (Αυγ 2019)

- 1^η φορά: Προ 2ετίας, περίπου
- Νεαρός άνδρας 22 ετών
- Διάγνωση ΣΕΛ από 3ετίας
- Butterfly rash, Εξελκώσεις, Τριχόπτωση
- Περικαρδίτιδα
- Πενίες
- Νεφρική προσβολή: Αιματουρία + **Λευκωματουρία (3.4g/24h)**.
- Βιοψία (2016). Class IV, “full house” ανοσοφθορισμός.

Ασθενής Π.Π. (Αυγ 2019)

- ANA (+) 1:1280, anti-dsDNA (+), anti-U1RNP(+), anti-Sm(+)
- Protein-over-Creatinine Ratio (PCR): 67mg
- Λοιπός έλεγχος: Χωρίς κάτι αξιοσημείωτο. Φυσιολ. νεφρική λειτουργία.
- Αγωγή:
 - Methylprednisolone 4mg X1
 - MPA 360mg 2X2 (αυτή ήταν και η max δόση)
 - HCQ X2
 - Irbesartan
 -

Ασθενής Π.Π. (Μάϊος 2020)

- Γενική Ούρων: Λ++ & Ερυθρά 15-20 κοπ
- PCR: 3.04g
- Επιβεβαιώθηκαν
- 3 ώσεις SoluMedrol 1g I.V & αύξηση Steroids & MMF 360mg 3X2.
- 3-4 εβδ. αργότερα: PCR 1.63g
- 2 μήνες αργότερα: PCR 0.430g
- 3 μήνες αργότερα: PCR 0.290g
- 5 μήνες αργότερα: PCR 0.173g

Ασθενής Π.Π. (Δεκ 2020 έως Φεβρ 2021)

- Στα τέλη του 2020 – αρχές του 2021, η γεν. ούρων εμφανίζει ξανά Λ+++ και η PCR λεύκωμα ούρων που φθάνει μέχρι και τα 5.8g
- Είχε προηγηθεί νοσηλεία στη Χ/Κ κλινική του ΠΓΝΠ για διάνοιξη και χειρουργικό καθαρισμό αποστήματος γλουτού (ΔΕ). Χρειάστηκε να διακοπεί το MMF (περίπου για 2 μήνες).
- Για την υποτροπή της νεφρίτιδάς του, επιλέξαμε να του χορηγήσουμε Belimumab sc (μετά από έγκριση).

Ασθενής Π.Π.

- Πρίν 4 μήνες, έναρξη sc Belimumab σε δόση φόρτισης.
 - Δόση φόρτισης: 400mg / wk για 4 εβδομάδες. Ακολουθως: ως συνήθως...
 - Λοιπή αγωγή: **MP 24mg/d**, MPA 360mg 3X2, HCQ 1X2, irbe X2
-
- Φεβρ 2021: 5.8g
 - Μάϊος 2021: 2.3g
 - Ιούνιος 2021: 1.4g
 - Τρέχουσα δόση κορτικοειδούς: **MP 6mg/d**

ORIGINAL ARTICLE

Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis

Richard Furie, M.D., Brad H. Rovin, M.D., Frédéric Houssiau, M.D., Ph.D.,
Ana Malvar, M.D., Y.K. Onno Teng, M.D., Ph.D., Gabriel Contreras, M.D., M.P.H.,
Zahir Amoura, M.D., Xueqing Yu, M.D., Chi-Chiu Mok, M.D.,
Mittermayer B. Santiago, M.D., Amit Saxena, M.D., Yulia Green, M.D.,
Beulah Ji, M.D., Christi Kleoudis, M.P.H., Susan W. Burriss, M.S.,
Carly Barnett, M.P.H., and David A. Roth, M.D.

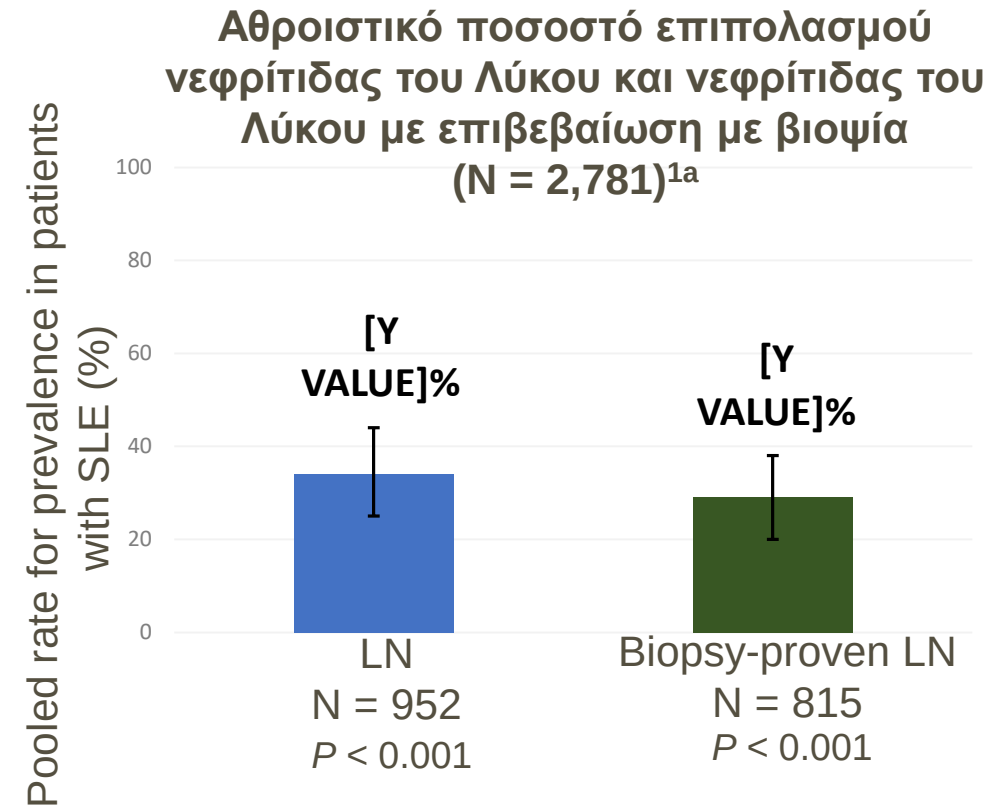
Η νεφρίτιδα είναι συχνή & σοβαρή εκδήλωση του ΣΕΛ



Περίπου **40%** των ασθενών με ΣΕΛ εμφανίζουν νεφρίτιδα (με ή χωρίς επιβεβαίωση με βιοψία)⁴



Η νεφρίτιδα του λύκου είναι συχνή εκδήλωση που εμφανίζεται **κατά τη διάγνωση**² και πιο συχνά παρουσιάζεται **μέσα στον 1^ο χρόνο από τη διάγνωση**³



This graph has been independently created by GSK from the original data in the source.

Μετα-ανάλυση 5 μελετών με αναφορά νεφρίτιδας του λύκου και νεφρίτιδας του λύκου επιβεβαιωμένης με βιοψία

1. Wang H, et al. Arch Rheumatol. 2017;33(1):17–25 DOI: [10.5606/ArchRheumatol.2017.6127](https://doi.org/10.5606/ArchRheumatol.2017.6127); 2. Anders HJ, et al. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(7):1–25 DOI: [10.1038/s41572-019-0141-9](https://doi.org/10.1038/s41572-019-0141-9); 3. Nakano M, et al. Lupus. 2019;28:1062–1073 DOI: [10.1177/0961203319860200](https://doi.org/10.1177/0961203319860200); 4. Hanly JG et al. Rheumatol. 2016;55:252-262. DOI: 10.1093/rheumatology/kev311)

Κίνδυνος τελικού σταδίου νεφρικής νόσου



Η μέση διάρκεια ζωής των νεφρών είναι **~120 έτη**



Κάθε **έξαρση** νεφρίτιδας συνήθως οδηγεί σε μη αναστρέψιμη απώλεια νεφρώνων – **μείωση της διάρκειας ζωής των νεφρών**, μερικές φορές κατά δεκαετίες

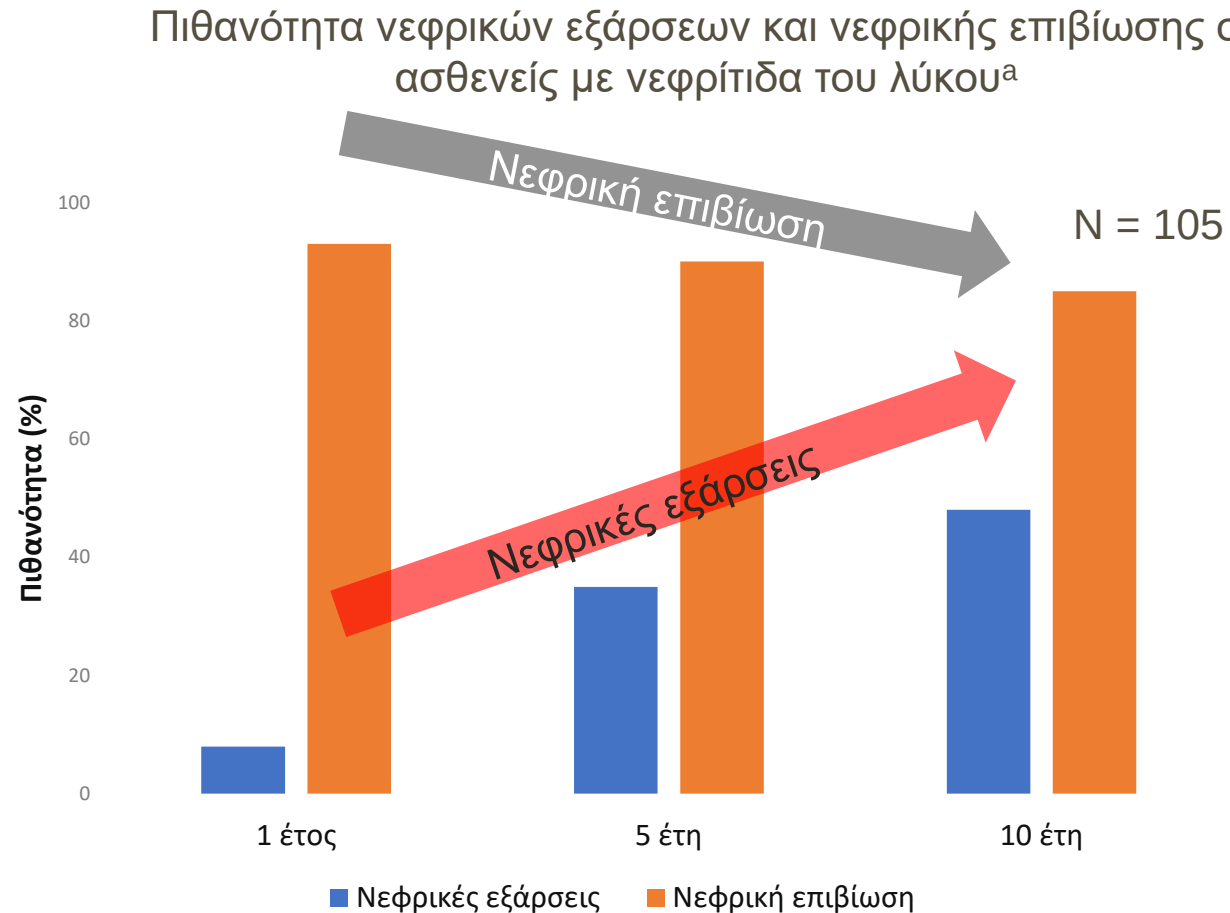


Η νεφρική λειτουργία (GFR) επίσης μειώνεται με την ηλικία ως συνέπεια της απώλειας νεφρώνων



Η απώλεια νεφρώνων, οδηγεί σε μείωση της νεφρικής λειτουργίας και μπορεί να υπάρξει εξέλιξη σε χρόνια νεφρική νόσο και τελικού σταδίου νόσο.

Οι νεφρικές εξάρσεις μπορεί να μειώνουν τη νεφρική επιβίωση σε ασθενείς με νεφρίτιδα του λύκου



Καθώς η πιθανότητα νεφρικών εξάρσεων αυξάνει με το χρόνο, η νεφρική επιβίωση μειώνεται για τους ασθενείς με νεφρίτιδα του λύκου

Νεφρική ύφεση

What is this?

Οι ορισμοί ύφεσης ποικίλουν σημαντικά.

**Συνήθως
περιλαμβάνουν
λευκωματουρία
< 0,5 g/day¹⁻⁴**

Με βάση τους ορισμούς ύφεσης των EULAR/ERA-EDTA:⁴

Πλήρης κλινική ανταπόκριση:

- Πρωτεϊνουρία <0.5–0.7 g/24ωρο στους 12 μήνες θεραπείας
- Στόχος uPCR < 500–700 mg/g στους 12 μήνες θεραπείας

Μερική κλινική ανταπόκριση:

- Απόδειξη βελτίωσης της πρωτεϊνουρίας (με σταθεροποίηση ή φυσιολογική τιμή GFR) σε 3 μήνες και τουλάχιστον 50% μείωσης της πρωτεϊνουρίας στους 6 μήνες

ERA-EDTA = European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association; EULAR = European League Against Rheumatism; GFR = glomerular filtration rate; uPCR = urine protein to creatinine ratio.

1. Barber CE, et al. Lupus. 2006;15(2):94-101 DOI: [10.1191/0961203306lu22710a](https://doi.org/10.1191/0961203306lu22710a); 2. Bertsias G, et al. Rheum Dis. 2012;71(11):1771–1782 DOI: [10.1136/annrheumdis-2012-201940](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201940); 3. Pakchotanon R, et al. Lupus. 2018;27(3):468–474 DOI: [10.1177/0961203317726376](https://doi.org/10.1177/0961203317726376); 4. Fanouriakis A, et al. Ann Rheum Dis. 2020;0:1–11 DOI: [10.1136/annrheumdis-2020-216924](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-216924).

Ο τρέχων ορισμός της ύφεσης: Είναι ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης?

- Συνήθως ο ορισμός της νεφρικής ύφεσης περιλαμβάνει **πρωτεϊνουρία $<0,5 \text{ g/d}$** ^{1–3}
- Αυτό το όριο έχει εξεταστεί σε 2 αναλύσεις πληθυσμών κοορτής για το **αν προβλέπει την κλινική έκβαση**

Euro-lupus κοορτή νεφρίτιδας⁴ (N=76)^a

Μετά από 12 μήνες θεραπείας, η επίτευξη **πρωτεϊνουρίας $<0,8 \text{ g/d}$** προέβλεψε καλύτερα τη μακροχρόνια νεφρική ανταπόκριση (ευαισθησία: 81%, ειδικότητα 78%)⁴

Μελέτη νεφρίτιδας MAINTAIN⁵ (N=90)^b

Μετά από 12 μήνες θεραπείας, η επίτευξη **πρωτεϊνουρίας $<0,7 \text{ g/d}$** προέβλεψε καλύτερα τη μακροχρόνια νεφρική ανταπόκριση (ευαισθησία: 71%, ειδικότητα 75%)⁵

Και οι δύο μελέτες εκτίμησαν τη δυνατότητα των βιοδεικτών να προβλέπουν τη μακροχρόνια νεφρική ανταπόκριση (που ορίστηκε με $\text{Cr} \leq 1.0 \text{ mg/dL}$) στα 7 έτη^{4,5}

13

^a Patients with proteinuria, serum Cr, and urinary RBC measurements at 3, 6, or 12 months and with a minimum of 7 years of follow-up were included;

^b Patients with long-term (at least 7 years) renal function data.

Cr = creatinine; RBC = red blood cell.

1. Barber CE, et al. Lupus. 2006;15(2):94–101 DOI: [10.1191/0961203306lu22710a](https://doi.org/10.1191/0961203306lu22710a); 2. Bertsias G, et al. Rheum Dis. 2012;71(11):1771–1782 DOI: [10.1136/annrheumdis-2012-201940](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201940); 3. Pakchotanon R, et al. Lupus. 2018;27(3):468–474 DOI: [10.1177/0961203317726376](https://doi.org/10.1177/0961203317726376); 4. Dall'Era M, et al. Arthritis Rheumatol. 2015;67(5):1305–1313 DOI: [10.1002/art.39026](https://doi.org/10.1002/art.39026); 5. Tamirou F, et al. Lupus Sci Med. 2015;12:2(1):e000123 DOI: [10.1136/lupus-2015-000123](https://doi.org/10.1136/lupus-2015-000123).

Σύνοψη συστάσεων 2019 EULAR/ERA-EDTA για τις τάξεις III και IV (±V)

Αρχική (1ης γραμμής)

Αρχική (εναλλακτική)

Επακόλουθη

MMF (2–3 g/ημέρα, ή MPA
ισοδύναμη δόση)^a

ή

Χαμηλή δόση IV CYC (500 mg
κάθε 2 εβδομάδες για 6 δόσεις
συνολικά)

MMF 1-2 g/ημέρα ή MPA
ισοδύναμη δόση + CNI^b (ειδικά
TAC)

ή

High-dose IV CYC (0.5–0.75 g/m²
monthly for 6 months)^c

ΚΑΙ

GC { IV ώση μεθυλπρεδνιζολόνης συνολική δόση 500–2500 mg,
Ακολουθούμενη με από του στόματος πρεδνιζολόνη 0.3–0.5 mg/kg/ημέρα
για μέχρι 4 εβδομάδες, με μείωση ≤ 7.5mg/ημέρα ως τους 3 με 6 μήνες
+ HCQ (να μην υπερβαίνει τα 5 mg/kg/ημέρα)

Βελτίωση

Εκτίμηση ανταπόκρισης

Καμία βελτίωση

MMF/MPA
(1–2 g/ημέρα)^d

ή

AZA (2 mg/kg/ημέρα)^e

+ Χαμηλή δόση πρεδνιζολόνης (2.5–5 mg/ημέρα)
όπως απαιτείται

3–5 έτη από την πλήρη κλινική ανταπόκριση

Απόπειρα σταδιακής απόσυρσης θεραπείας (αρχικά
GC, μετά IS φάρμακα), εν συνεχεία HCQ

Εκτίμηση πιθανής αιτίας

Αλλαγή σε
εναλλακτική
θεραπεία (MMF, CYC
και/ή CNI (ειδικά
TAC)

ή

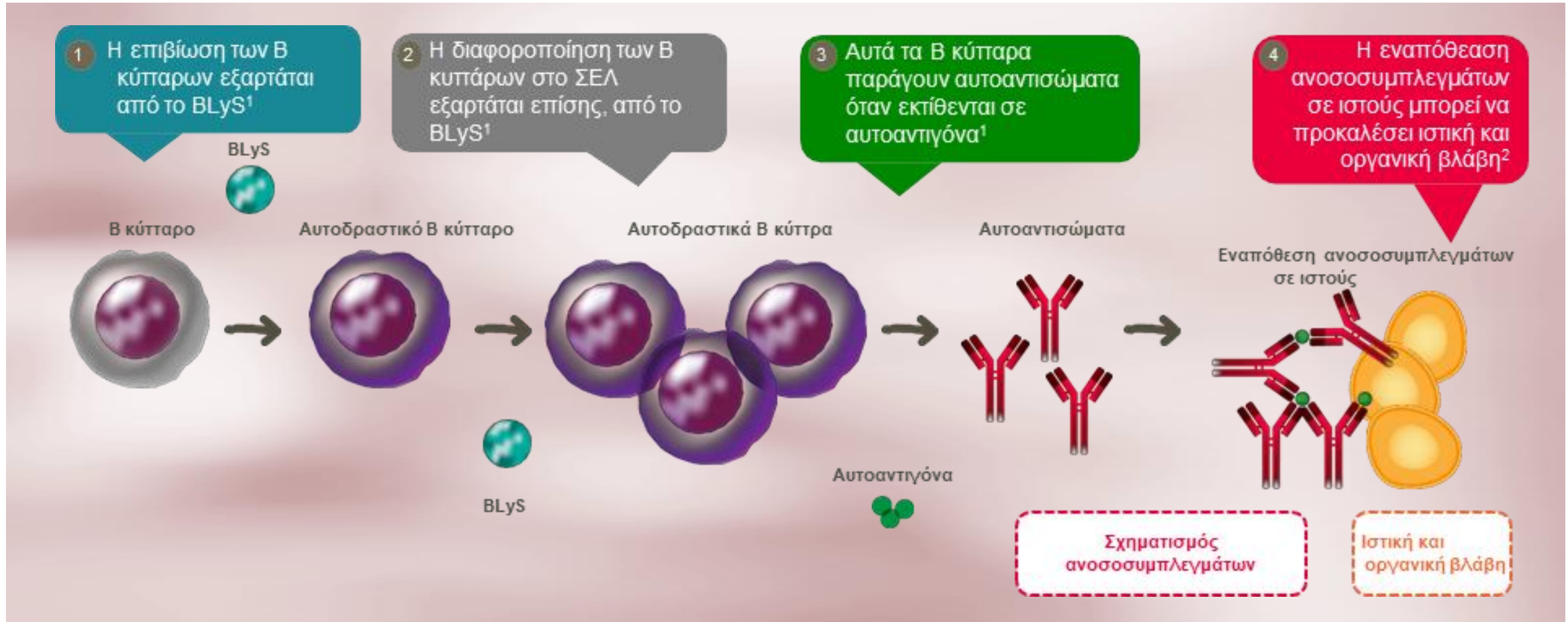
RTX (1000 mg τις
ημέρες 0 και 14)
μονοθεραπεία ή μαζί
με CYC ή MMF/MPA

^a Dose may be adjusted according to tolerance, efficacy, and trough levels ^b Consider for patients with nephrotic-range proteinuria; ^c consider for patients at high risk for kidney failure; ^d especially if used an initial treatment; ^e preferred if pregnancy is contemplated

AZA = azathioprine; CNI = calcineurin inhibitor; CYC = cyclophosphamide; GC = glucocorticoid; HCQ = hydroxychloroquine; IS = immunosuppressive; IV = intravenous; LN = lupus nephritis; MMF = mycophenolate mofetil; MPA = mycophenolic acid; TAC = tacrolimus.

Fanouriakis A, et al. Ann Rheum Dis 2020;1-11 DOI: [10.1136/annrheumdis-2020-216924](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-216924).

BLyS: μία κυτταροκίνη που ρυθμίζει την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των B κυττάρων



Κυρίως όμως ρυθμίζει την ανοσολογική ανοχή του B κυττάρου

BLyS = B lymphocyte stimulator

1. Cancro MP *et al.* J Clin Invest. 2009;119:1066–73. 2. Mok CC & Lau CS. J Clin Pathol. 2003;56:481–90.

Θεραπεία επαγωγής και διατήρησης της ύφεσης

Κυκλοφωσφαμίδη και Αζαθειοπρίνη

Επαγωγή ύφεσης:

- IV CYC 500mg κάθε 2 εβδομάδες (± 3 ημέρες) για 6 εγχύσεις^a
- Επιτρέπονται τροποποιήσεις για λόγους ανεκτικότητας

Συντήρηση:

- Έναρξη AZA περίπου 2 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση IV CYC
- Δόση στόχος 2mg/kg/ημέρα (χωρίς να υπερβαίνει τα 200mg/ημέρα) μέχρι το τέλος της μελέτης



Mycophenolate Mofetil^b

Επαγωγή και συντήρηση ύφεσης:

- MMF 1-3 g/ημέρα
- >3 g/ημέρα θεωρήθηκε αποτυχία θεραπείας
- Μετά από 6 μήνες, η δόση του MMF μπορούσε να μειωθεί σε 1g/ημέρα ή να αλλαχθεί σε AZA (δόση στόχος 2mg/kg/ημέρα) για λόγους ανεκτικότητας



^aPatients in CYC group received concomitant BEL + CYC for at least 1 month; ^bMycophenolate sodium may be used instead at dose of 720mg/day to 2160mg/day

AZA= azathioprine; BEL= belimumab; CYC= cyclophosphamide; HDCS= high dose corticosteroids; IV= intravenous; MMF= mycophenolate mofetil

BLISS-LN: Πληθυσμός μελέτης

Βασικά κριτήρια ένταξης



- **Ενήλικες:** ≥ 18 ετών
- **ΣΕΛ:** Κλινική διάγνωση με βάση τα κριτήρια ACR
- **Ώετικοί για αυτοαντισώματα:** ANA+ (τίτλος ANA $\geq 1:80$) και/ή anti-dsDNA+ ($\geq 30 \text{ IU/mL}$)
- **Ενεργή νεφρίτιδα του λύκου:**
 - Επιβεβαίωση με βιοψία τους τελευταίους 6 μήνες (Τάξη III ή IV και/ή V [A και A/C μόνο])
- **Κλινικά ενεργή νεφρική νόσος κατά τη διαλογή** που απαιτεί θεραπεία εφόδου με CYC+HDCS ή MMF+HDCS. Και προσδιορίζεται ως:
 - uPCR ≥ 1.0 ΚΑΙ
 - Ενεργό ίζημα ούρων^a που ορίζεται με τουλάχιστον 1 από τα παρακάτω:
 - (i) $>5 \text{ RBC/hpf}$, (ii) $>5 \text{ WBC/hpf}$, ή (iii) κυτταρικού κύλινδρου (RBC ή WBC)
 - Χωρίς ίζημα ούρων αλλά με τουλάχιστον 1 από τα ακόλουθα: (i) πρωτεϊνουρία $\geq 3.5 \text{ g/ημέρα}$ (ή uPCR ≥ 3.5), ή (ii) νεφρίτιδα του λύκου επιβεβαιωμένη με βιοψία εντός 3 μηνών

^aIn absence of menses and genitourinary tract infection

Βασικά κριτήρια αποκλεισμού



- **Προηγούμενη αποτυχία επαγωγής ύφεσης με CYC ΚΑΙ με MMF**
 - Ασθενείς που απέτυχαν μόνο σε 1 από τις 2 θεραπείες μπορεί να ενταχθούν στη μελέτη εάν αρχίσουν άλλη θεραπεία εφόδου μέσα σε 60 ημέρες από την ημέρα 0
- **Σοβαρός ενεργός λύκος του ΚΝΣ** που απαιτεί παρέμβαση μέσα σε 60 ημέρες από την ημέρα 0
- Ιστορικό κακοήθειας τα τελευταία 5 έτη
- Οξεία ή χρόνια λοίμωξη που χρήζει θεραπείας τις τελευταίες 60 ημέρες
- Λήψη στοχευμένης θεραπείας B κυττάρων τον τελευταίο χρόνο πριν την ημέρα 0
- Ασθενείς υπό νεφρική αιμοδιάλυση τον τελευταίο χρόνο πριν την ημέρα 0
- **eGFR $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ κατά τη διαλογή** (με τη χρήση MDRD)
- Λήψη θεραπείας εφόδου με CYC τους τελευταίους 3 μήνες πριν την ένταξη στη θεραπεία εφόδου στη μελέτη BLISS-LN
- Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων βαθμού 3 ή 4 σε ασθενείς που λαμβάνουν CYC
- Ιστορικό αυτοκτονικής συμπεριφοράς τους τελευταίους 6 μήνες και/ή αυτοκτονικός ιδεασμός τύπου 4 ή 5 στη κλίμακα C-SSRS τους τελευταίους 2 μήνες

ACR= American College of Rheumatology; ANA= anti-nuclear antibody; CNS= central nervous system; C-SSRS= Columbia-Suicide Severity Rating Scale; CYC= cyclophosphamide; Anti-dsDNA= anti-double stranded deoxyribonucleic acid; eGFR= estimated glomerular filtration rate; HDCS= high dose corticosteroids; hpf= high power field; LN= lupus nephritis; MMF= mycophenolate mofetil; MDRD= modification of diet in renal disease; RBC= red blood cell; SLE= systemic lupus erythematosus; uPCR= urine protein:creatinine ratio; WBC= white blood cell

GSK study register. CLINICAL PROTOCOL HGS1006-C1121. <https://www.gsk-studyregister.com/en/trial-details/?id=114054>. Accessed on August 8, 2020.

Πρωτεύον και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία



Πρωτεύον καταληκτικό σημείο¹

Ανταποκριθέντες:

PERR την εβδομάδα 104:

- eGFR $\geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ή όχι παραπάνω από το 20% κάτω από την τιμή προ έξαρσης; **KAI**
- uPCR ≤ 0.7 **KAI**
- Χωρίς θεραπευτική αποτυχία (χωρίς θεραπεία διάσωσης)

Μη ανταποκριθέντες: όσοι δεν πληρούν τα παραπάνω κριτήρια



Βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

- **CRR την εβδομάδα 104:**
 - eGFR όχι παραπάνω από το 10% κάτω από την τιμή προ έξαρσης ή $\geq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ **KAI**
 - uPCR < 0.5 **KAI**
 - Χωρίς θεραπευτική αποτυχία (χωρίς θεραπεία διάσωσης)
- **PERR την εβδομάδα 52**
- **Χρόνος ως το νεφρικό συμβάν^a ή θάνατο**
- **ORR (πλήρης, μερική, καμία ανταπόκριση) την εβδομάδα 104**

^aRenal-related event is defined at any one of the following: end stage renal disease, doubling of serum creatinine, renal worsening from Baseline (increased proteinuria [reproducible increase in uPCR to $>1\text{g}$ if baseline value was $<0.2\text{g}$, to $>2\text{g}$ if baseline value was $0.2\text{--}1\text{g}$, or more than twice the baseline value if baseline value was $>1\text{g}$] and/or impaired renal function [reproducible decrease in GFR of $>20\%$, accompanied by proteinuria $>1\text{g}$ and/or cellular RBC and/or WBC casts]), or renal disease related treatment failure²

CRR= complete renal response; eGFR= estimated glomerular filtration rate; ORR= ordinal renal response; PERR= primary efficacy renal response; uPCR= urine protein-creatinine ratio

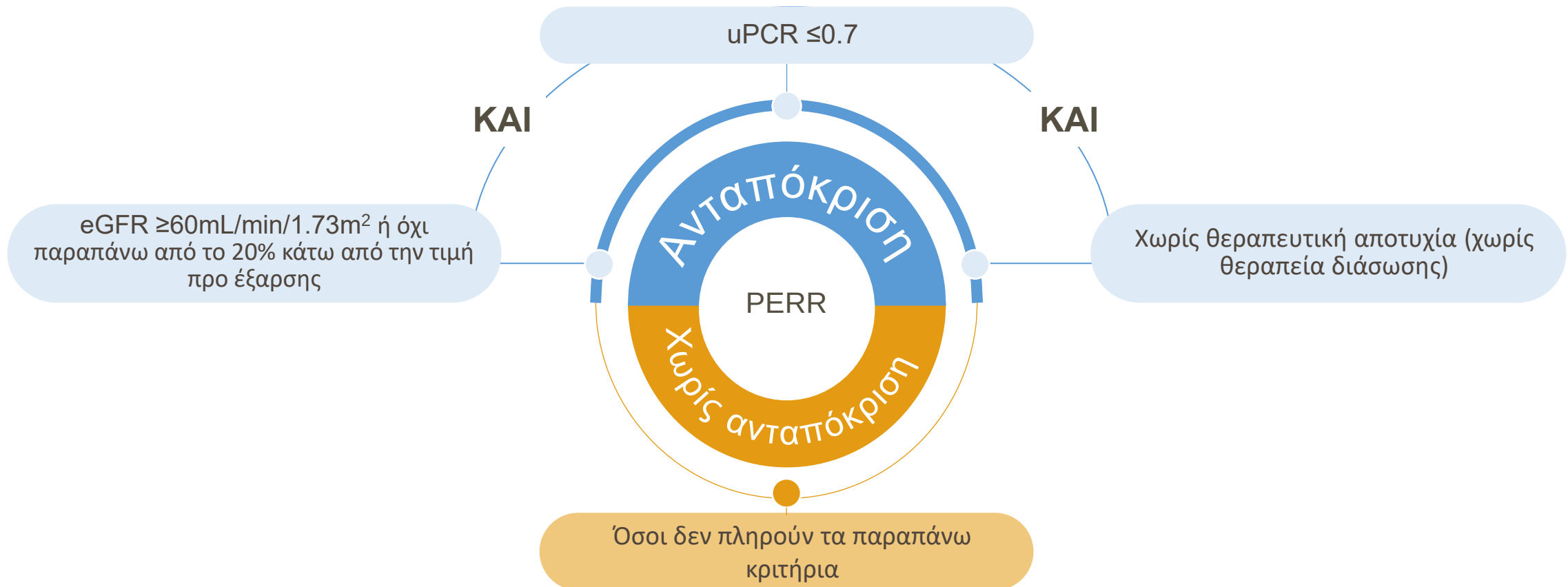
1. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01639339>. Accessed on August 8, 2020; 2. BLISS-LN Study Report. Data on File. GlaxoSmithKline, REF#80698.

BLISS-LN: Ορισμοί νεφρικής ανταπόκρισης

Primary Efficacy Renal Response (PERR)

PERR

Για να θεωρηθεί ανταπόκριση σε μία επίσκεψη, τα κριτήρια θα πρέπει να τηρούνται και στην προηγούμενη επίσκεψη (π.χ. επίτευξη PERR την εβδομάδα 104 αν ανταπόκριση την εβδομάδα 100 που επιβεβαιώθηκε με επανάληψη μέτρησης και την εβδομάδα 104)

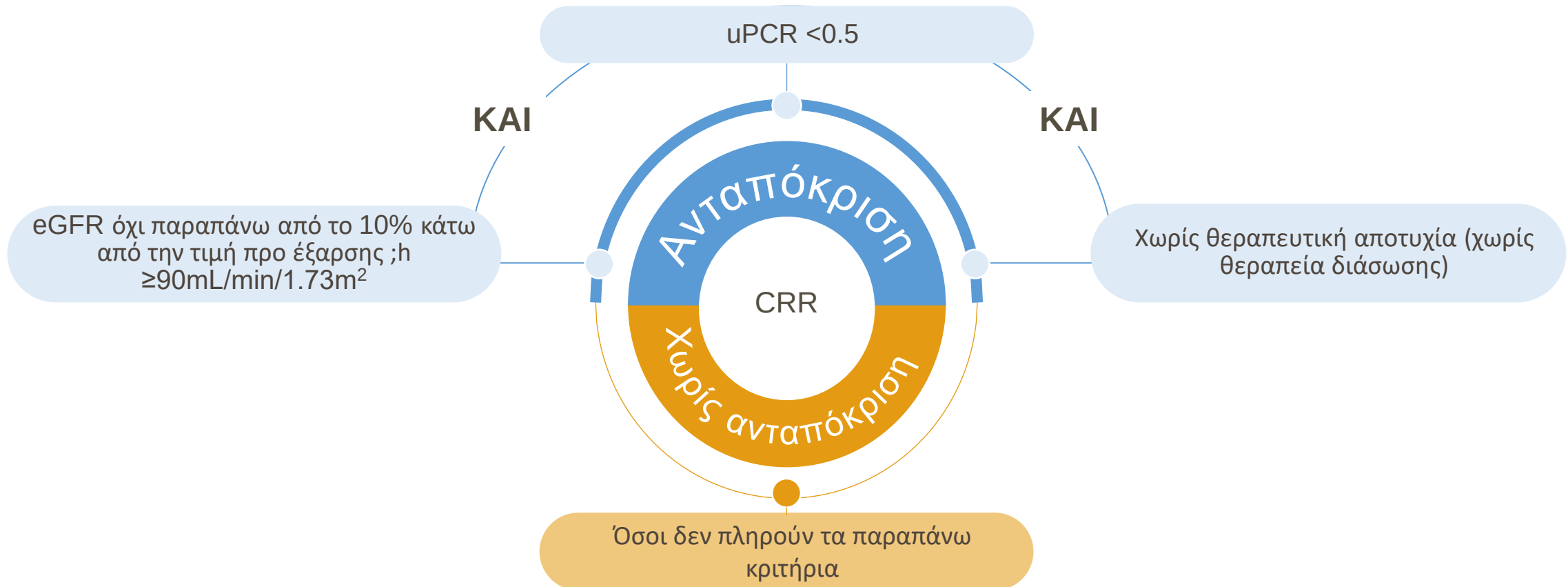


BLISS-LN: Ορισμοί νεφρικής ανταπόκρισης

Complete Renal Response (CRR)

CRR

Για να θεωρηθεί ανταπόκριση σε μία επίσκεψη, τα κριτήρια θα πρέπει να τηρούνται και στην προηγούμενη επίσκεψη (π.χ. επίτευξη CRR την εβδομάδα 104 αν ανταπόκριση την εβδομάδα 100 που επιβεβαιώθηκε με επανάληψη μέτρησης και την εβδομάδα 104)



Χαρακτηριστικά ασθενών κατά την ένταξη

	Εικονικό φάρμακο + ST N=223	Belimumab 10mg/kg + ST N=223	Σύνολο N=446
Διάρκεια νόσου (έτη) ^a			
Μέση τιμή (SD)	5.14 (5.8)	5.49 (6.4)	5.32 (6.1)
Διάρκεια νεφρίτιδας του λύκου (έτη) ^a			
Μέση τιμή (SD)	2.35 (4.1)	2.28 (4.3)	2.31 (4.2)
Τάξη με βάση τη νεφρική βιοψία ^b τοπική ερμηνεία, n (%)			
Τάξη III or IV	132 (59.2)	126 (56.5)	258 (57.8)
Τάξη III+V or Τάξη IV+V	55 (24.7)	61 (27.4)	116 (26.0)
Τάξη V	36 (16.1)	36 (16.1)	72 (16.1)
Κατηγορία πρωτεΐνη ούρων - κρεατινίνη (g/g), n (%)			
≥3	92 (41.3)	91 (40.8)	183 (41.0)
Λόγος πρωτεΐνης ούρων - κρεατινίνης (g/g), n			
Μέση τιμή (SD)	3.5 (3.6)	3.2 (2.7)	3.4 (3.2)

LN= lupus nephritis; SD = standard deviation; SLE= systemic lupus erythematosus; ST= standard therapy

Χαρακτηριστικά ασθενών κατά την ένταξη

	Εικονικό φάρμακο + ST N=223	Belimumab 10mg/kg + ST N=223	Σύνολο N=446
Υπολογιζόμενη GFR (mL/min/1.73m ²) κατηγορία, n (%)	223	223	446
≥60	182 (81.6)	190 (85.2)	372 (83.4)
≥90	133 (59.6)	131 (58.7)	264 (59.2)
Υπολογιζόμενη GFR (mL/min/1.73m ²), n	223	223	446
Μέση τιμή (SD)	101.0 (42.7)	100.0 (37.7)	100.5 (40.2)
SLEDAI-2K Score, n	222	223	445
Μέση τιμή (SD)	12.2 (4.8)	12.5 (5.3)	12.3 (5.0)
PGA, n	221	215	436
Μέση τιμή (SD)	1.78 (0.6)	1.78 (0.6)	1.78 (0.6)
Κατηγορία SLICC, n (%)	223	223	446
0	164 (73.5)	171 (76.7)	335 (75.1)
1	44 (19.7)	34 (15.2)	78 (17.5)
>1	15 (6.7)	17 (7.6)	32 (7.2)
SLICC Damage Index Score, n	223	222	445
Μέση τιμή (SD)	0.4 (0.8)	0.4 (1.1)	0.4 (0.9)

GFR= glomerular filtration rate; PGA= physician's global assessment; SD= standard deviation; SLEDAI= systemic lupus erythematosus disease activity index; SLICC= systemic lupus international collaborating clinics; ST= standard therapy

Furie R, et al., N Engl J Med. 2020 Sep 17;383(12):1117-1128. doi: 10.1056/NEJMoa2001180. PMID: 32937045

BLISS-LN

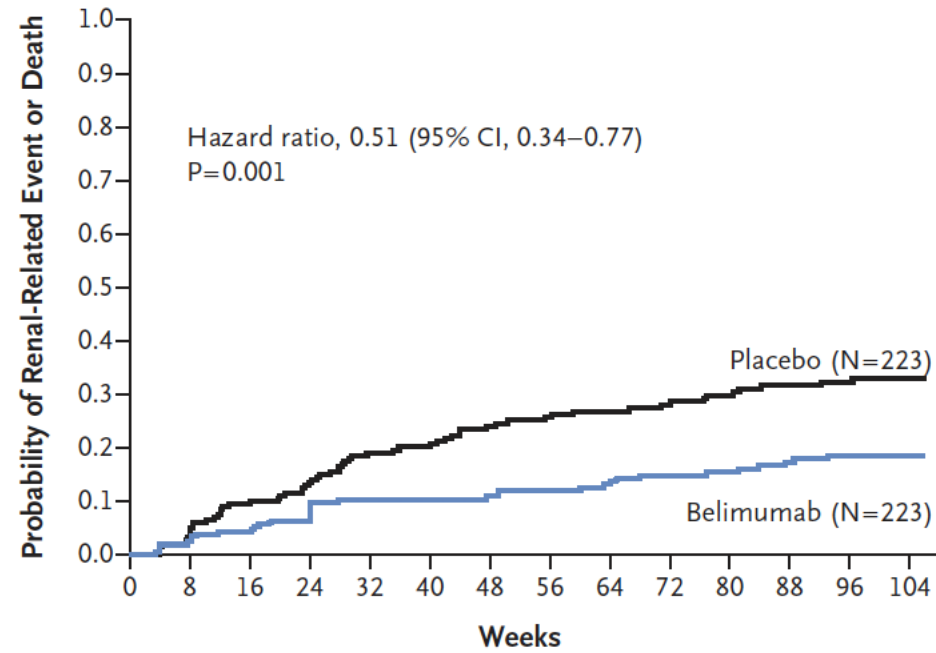
Table 2. Primary and Major Secondary Efficacy End Points in the Modified Intention-to-Treat Population.

End Point	Belimumab (N = 223) <i>number (percent)</i>	Placebo (N = 223) <i>number (percent)</i>	Difference <i>percentage points</i>	Odds Ratio or Hazard Ratio (95% CI)*	P Value
Primary end point: primary efficacy renal response at wk 104†	96 (43)	72 (32)	11	1.6 (1.0 to 2.3)	0.03
Major secondary end points					
Complete renal response at wk 104‡	67 (30)	44 (20)	10	1.7 (1.1 to 2.7)	0.02
Primary efficacy renal response at wk 52§	104 (47)	79 (35)	11	1.6 (1.1 to 2.4)	0.02
Time to renal-related event or death¶	NA	NA	NA	0.5 (0.3 to 0.8)	0.001
Ordinal renal response without urinary sediment at wk 104					
Complete renal response	67 (30)	44 (20)	10	NA	0.01
Partial renal response**	39 (18)	38 (17)	<1	NA	
No response	117 (52)	141 (63)	-11	NA	

BLISS-LN

Table 2. Primary and Major Secondary Efficacy End Points in the Modified Intention-to-Treat Population.

End Point	Belimumab (N = 223) <i>number (percent)</i>	Placebo (N = 223) <i>number (percent)</i>	Difference <i>percentage points</i>	Odds Ratio or Hazard Ratio (95% CI)*	P Value
Primary end point: primary efficacy renal response at wk 104†	96 (43)	72 (32)	11	1.6 (1.0 to 2.3)	0.03
Major secondary end points					
Complete renal response at wk 104‡	67 (30)	44 (20)	10	1.7 (1.1 to 2.7)	0.02
Primary efficacy renal response at wk 52§	104 (47)	79 (35)	11	1.6 (1.1 to 2.4)	0.02
Time to renal-related event or death¶	NA	NA	NA	0.5 (0.3 to 0.8)	0.001
Ordinal renal response without urinary sediment at wk 104					
Complete renal response	67 (30)	44 (20)	10	NA	0.01
Partial renal response**	39 (18)	38 (17)	<1	NA	
No response	117 (52)	141 (63)	-11	NA	

A**No. at Risk**

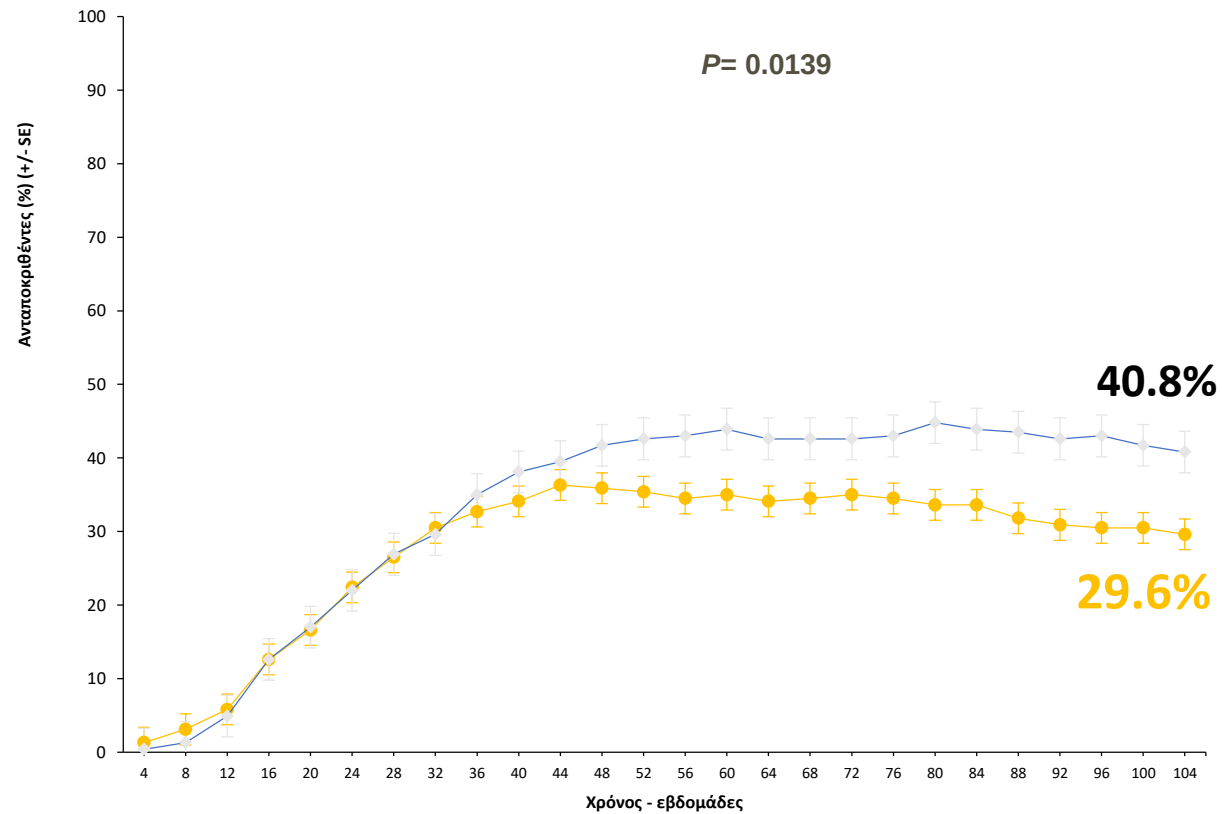
Placebo	203	185	175	154	147	137	129	126	120	116	112	110	78
Belimumab	209	192	186	167	162	159	157	151	142	139	133	130	102

B

Event	Belimumab (N=223)	Placebo (N=223)
	<i>no.</i>	
Any event	35	63
Death from any cause	1	2
Progression to ESKD	0	1
Doubling of creatinine level from baseline	1	1
Increased proteinuria, impaired kidney function, or both	17	39
Treatment failure related to kidney event	16	20

Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με δόση πρεδνιζόνης $\leq 7,5\text{mg/d}$ την εβδ. 104 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο

Πρεδνιζόνη $\leq 7,5\text{mg}$



Δεν υπήρχαν νέα σήματα ασφάλειας στον πληθυσμό της νεφρίτιδας του λύκου σε σύγκριση με την ασφάλεια στον πληθυσμό του ΣΕΛ¹

Τουλάχιστον 1	Θεραπεία εφόδου/ συντήρησης				Συνολικά	
	CYC/AZA		MMF			
	Placebo + ST N=59 n (%)	Belimumab 10mg/kg + ST N=60 n (%)	Placebo + ST N=165 n (%)	Belimumab 10mg/kg + ST N=164 n (%)	Placebo + ST N=224 n (%)	Belimumab 10mg/kg + ST N=224 n (%)
ΑΕ	54 (91.5)	56 (93.3)	157 (95.2)	158 (96.3)	211 (94.2)	214 (95.5)
Σχετιζόμενη ΑΕ	31 (52.5)	35 (58.3)	88 (53.3)	88 (53.7)	119 (53.1)	123 (54.9)
Σοβαρή ΑΕ	14 (23.7)	18 (30.0)	53 (32.1)	40 (24.4)	67 (29.9)	58 (25.9)
Σημαντική ΑΕ	13 (22.0)	16 (26.7)	35 (21.2)	38 (23.2)	48 (21.4)	54 (24.1)
ΑΕ που οδήγησε σε διακοπή φαρμάκου	5 (8.5)	8 (13.3)	24 (14.5)	21 (12.8)	29 (12.9)	29 (12.9)
ΑΕ που οδήγησε σε αποχώρηση από τη μελέτη	1 (1.7)	1 (1.7)	7 (4.2)	4 (2.4)	8 (3.6)	5 (2.2)
Θάνατοι συνολικά^a	0	1 (1.7)	5 (3.0)	5 (3.0)	5^b (2.2)	6^b (2.7)
Υπό θεραπεία θανατηφόρα ΣΑΕ ^c	0	1 (1.7)	3 (1.8)	3 (1.8)	3 (1.3)	4 (1.8)
Μετά θεραπεία θανατηφόρα ΣΑΕ ^d	0	0	2 (1.2)	2 (1.2)	2 (0.9)	2 (0.9)

^aIncludes all deaths that occurred during the double-blind phase including off-treatment; ^bIn the IV belimumab group, a total of 6 deaths occurred due to pneumonia/infectious (n=2), pneumonia/vascular (n=1), sepsis (n=1), dyspnea (n=1), cardiac failure congestive (n=1) and in the placebo group a total of 5 deaths occurred due to pneumonia (n=1), sepsis (n=1), encephalopathy (n=1), seizure (n=1), intracranial hemorrhage (n=1); ^cDeveloped fatal SAEs while on study treatment while death may have occurred anytime thereafter; ^dFatal SAEs occurred after the on-treatment period.

AE= adverse event; AZA= azathioprine; CYC= cyclophosphamide; IP= investigational product; MMF= mycophenolate mofetil; SAE= serious adverse event; ST= standard therapy

1. Furie R, et al., N Engl J Med. 2020 Sep 17;383(12):1117-1128. doi: 10.1056/NEJMoa2001180. PMID: 32937045

Συνοψίζοντας

- Το Belimumab είναι εγκεκριμένη θεραπεία για τον ενεργό ΣΕΛ περιλαμβανομένης και της νεφρίτιδας πλέον.
- Προσθέτοντας belimumab στο standard of care πετυχαίνουμε σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα στην νεφρίτιδα του ΣΕΛ
- Η θεραπευτική αντιμετώπιση ΚΑΙ της νεφρίτιδας του ΣΕΛ μπορεί πλέον να γίνεται σε περιβάλλον ιατρείου. Δεν είναι απαραίτητη η παραπομπή των ασθενών σε «εξειδικευμένα» κέντρα.
- «Τίμημα»: ΣΗΠ

