

Experiència clínica amb belimumab en el LES

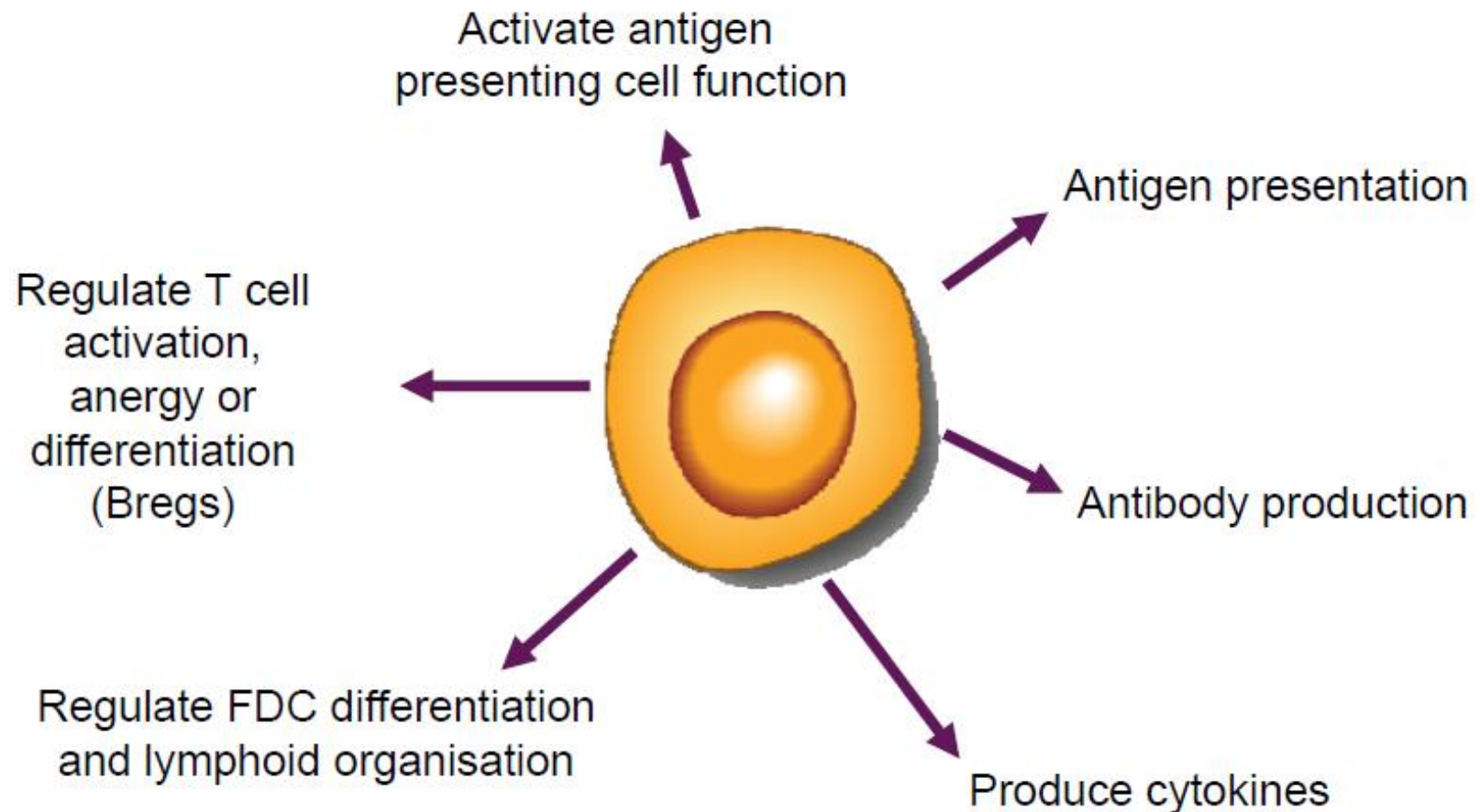
Societat Catalana de Reumatologia
Barcelona 1-12-2017

Dra J Cortés
Hospital Vall d'Hebron
Barcelona

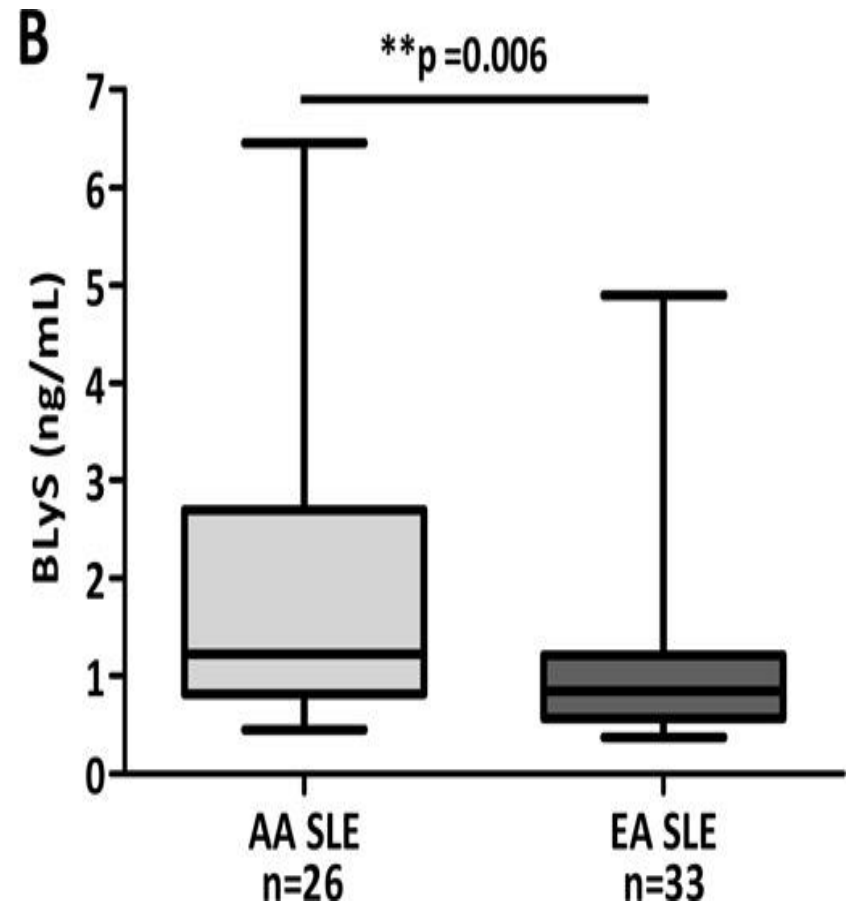
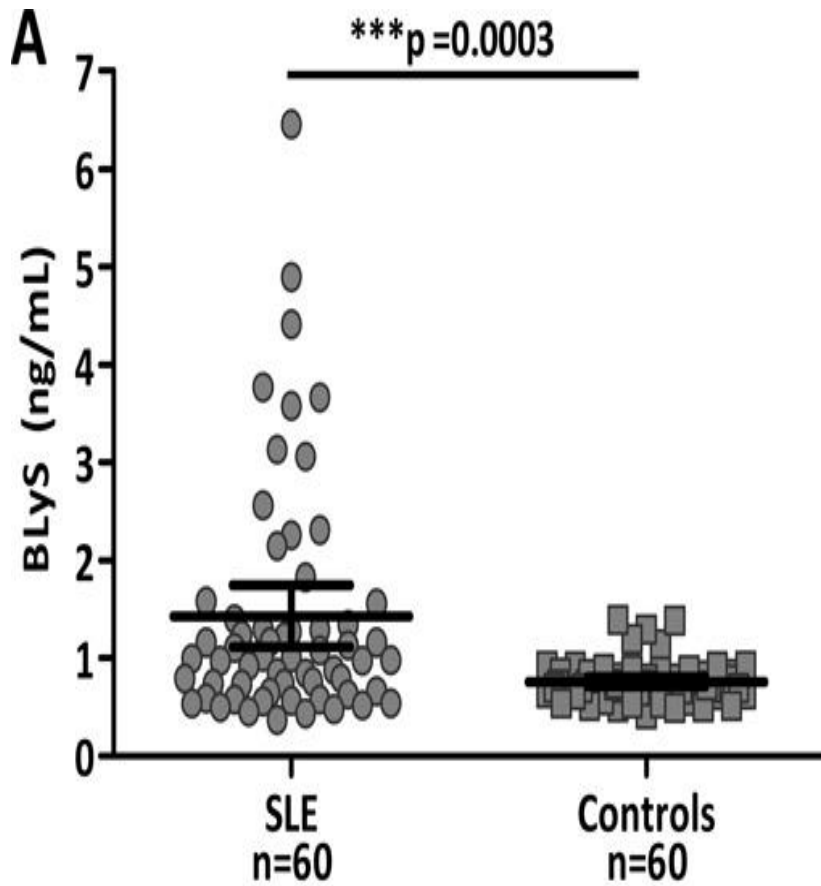
Situació actual amb el tractament convencional

- Resposta clínica 60-70%
- Utilització elevada de corticoides
- 3,4 vegades més mortalitat, tot i millorar el pronòstic a llarg termini.
- Elevat percentatge d'efectes adversos
- Elevat percentatge de seqüeles

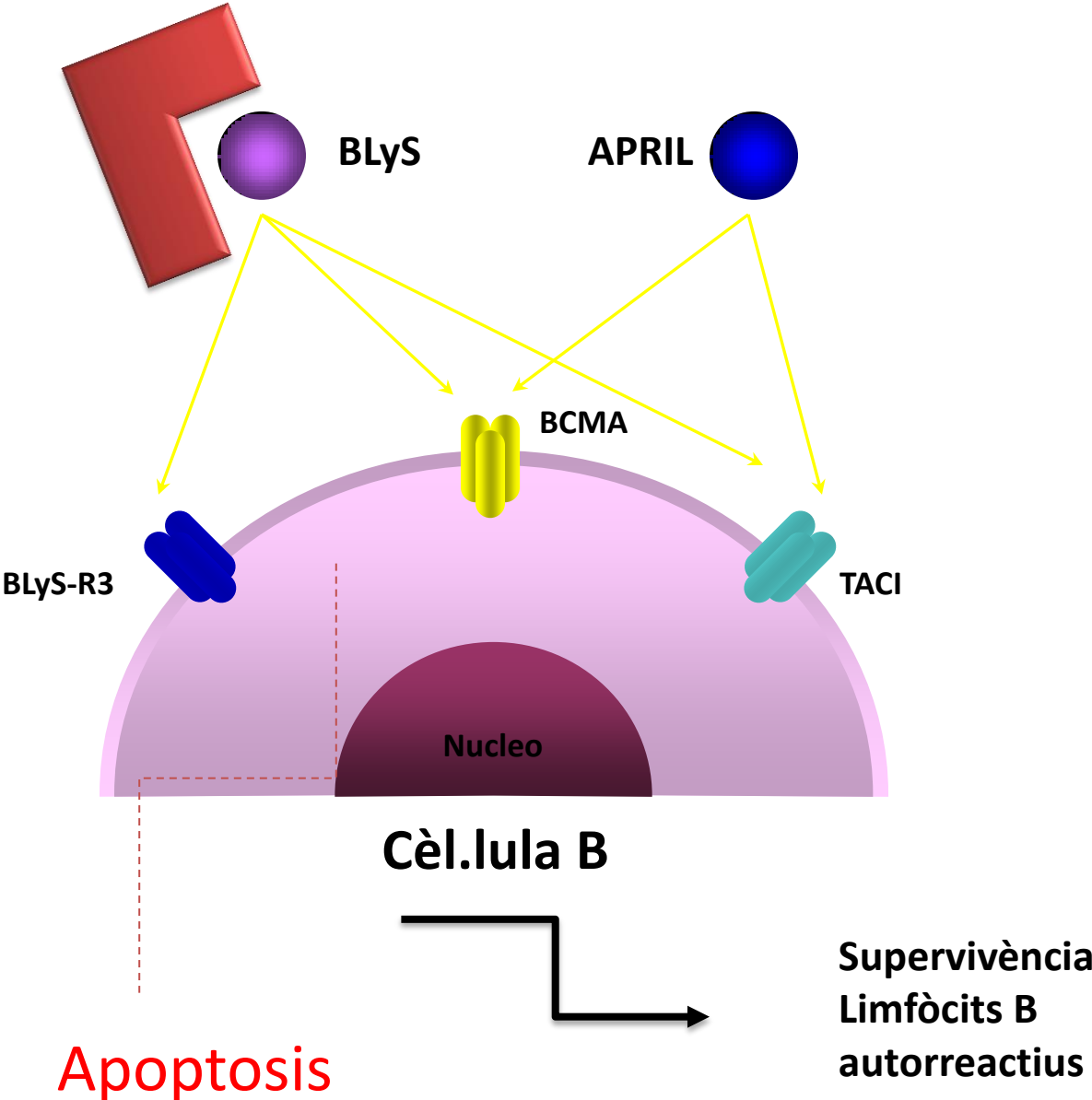
B Cell Function in Immune Responses



Nivells de BLYS



Mecanismes d'acció del BlyS



Eficàcia demostrada:

1. Estudis randomitzats Fase III (BLISS-52 y BLISS-76)

SRI4 setmana 52: BLISS 52: **57.6%** vs 43.6% SOC (p=0.0006)

BLISS 76: **43.2%** vs 33.8% SOC (p=0.017)

2. “Clinical practice settings”

- Estudis Observacionals post-marketing: “**Observe**”

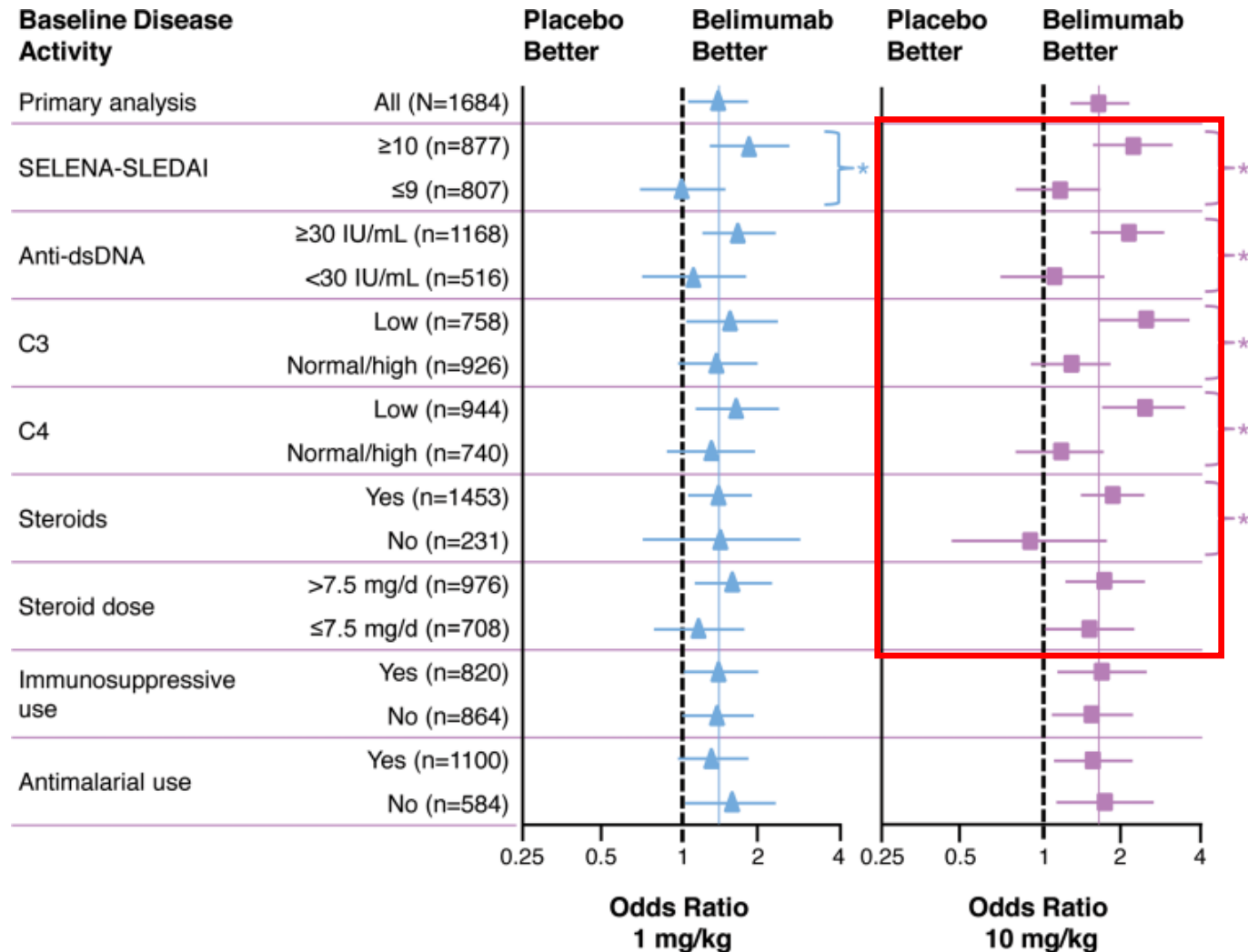
- USA (n=501)
- Alemanya (n=102)
- Espanya (n=64)
- Canadà (n=51)

- Estudi Multicèntric Italià (Doria et al 2017)

n= 188 (SRI 4 a 52 sem: **77%**

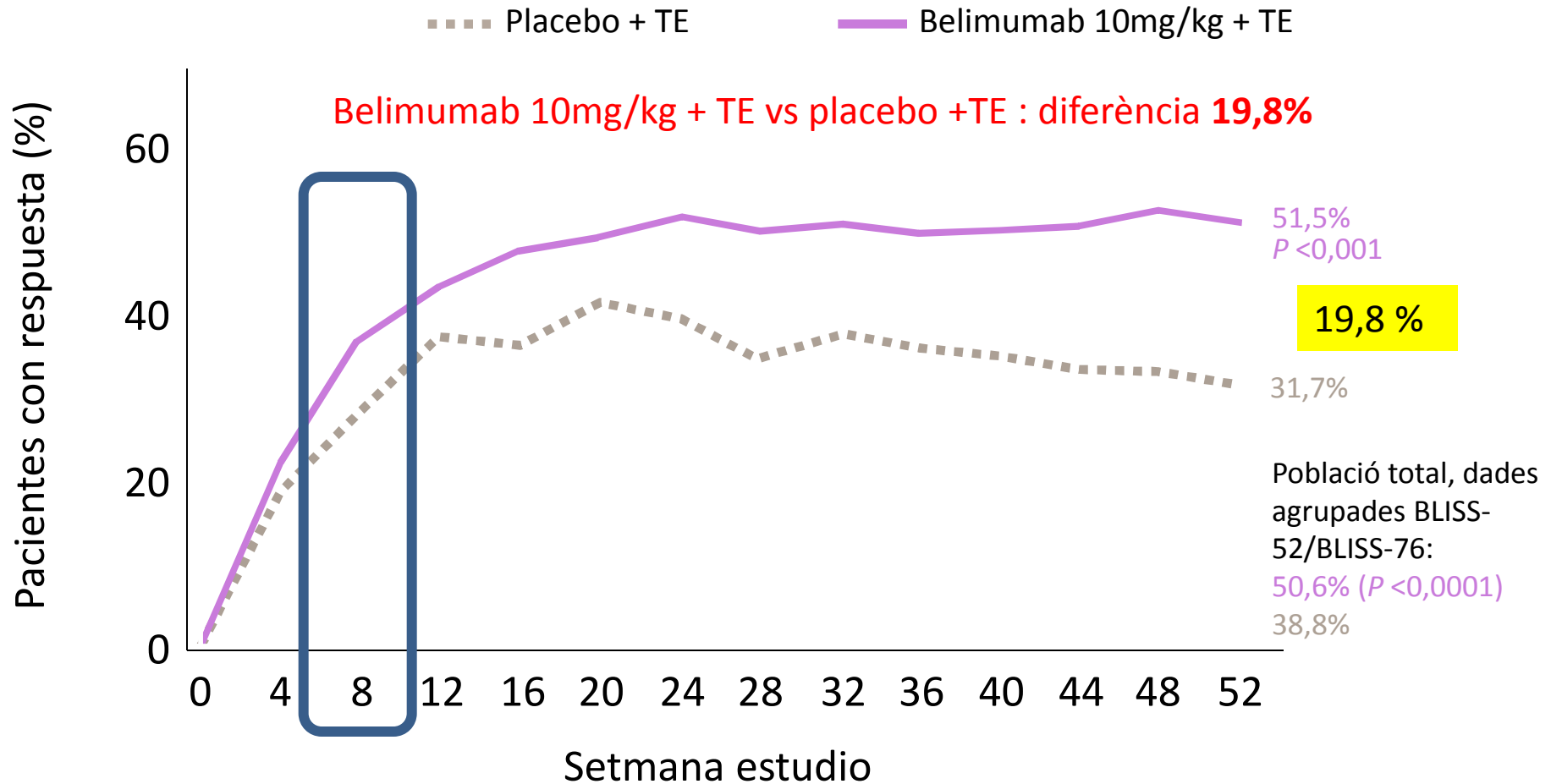
SRI 4 a 104 sem: **68.5%**)

Post-hoc anàlisis per subgrups dels RCT Fase III



Subgrup hipocomplementèmia/anti-DNA positiu

Tasa de resposta SRI 52 Setmanes



$P < 0,001$, + $P < 0,01$, * $P < 0,05$

1. van Vollenhoven RF. et al. Ann Rheum Dis 2012;71:1343-9

2. Ficha Técnica de Benlysta® GlaxoSmithKline. 2013

Conclusions: Resultats dels estudis randomitzats Fase III i Observacionals

- Millor resposta en les manifestacions cutànies, articulars i vasculitis
- Milloria de la Fatiga (FACIT)
- Milloria immunològica
- Reducció dels corticoides
- Reducció del número de brots totals i dels brots greus
- Eficàcia mantiguda a llarg plaç (>7 anys de tractament)
- Reducció del dany orgànic
- Bon perfil de seguretat

Experiència clínica

➤ Estudi Observe Espanya

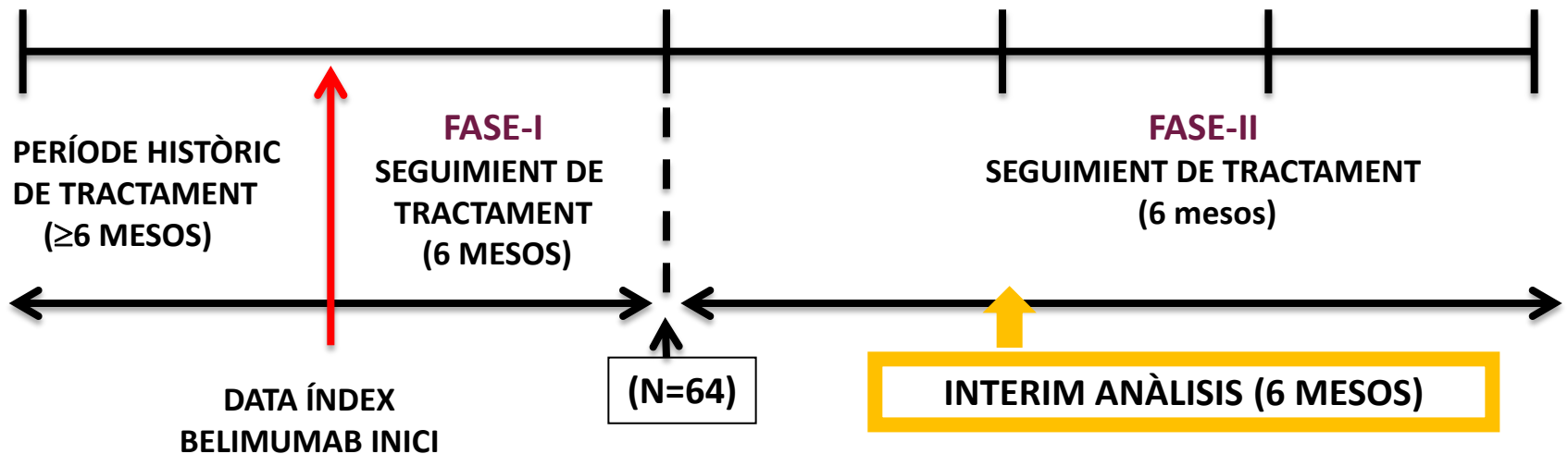
➤ Experiència Vall d'Hebrón

Experiència clínica

➤ **Estudi Observe Espanya**

➤ **Experiència Vall d'Hebrón**

MÈTODES: DISSENY DE L'ESTUDI



Evaluació de resposta:

- % Percepció Milloria clínica segons el metge
- SLEDAI-2k

Resultats: Característiques dels Hospitals

Full analysis set (n=25)

All patients at the
Participating sites

Patients treated with
Belimumab (n=64)

Average number of SLE
patients

3.7 (2-7)

Disease severity:

Mild	43.8%
Moderate	38.5%
Severe	17.7%

16.2%
56.2%
32.9%

SELENA/SLEDAI avaluació (72%)

	N=64
Age, mean (S.D) years	43 (12)
No. Female (%)	57 (89)
Race/ethnicity	
Caucasian/White	63 (98)
Clinical symptoms, no. (%)	
Polyarthritis	36 (56)
Cutaneous	17 (27)
Fatigue	28(44)
Serositis	12 (19)
Previous renal disease	12 (19)
Haematological	
Leucopenia	15 (23)
Thrombocytopenia	8 (13)
Haemolytic anemia	4 (6)
Disease Activity, no. (%)	
Persistent	50 (78)
Flare	12 (19)
Remission	2 (3)
SLEDAI-2K score, mean (S.D)	10 (6)
28-joint count, mean (S.D)	
N swollen joints	8.1 (2)
N tender joints	3.6 (3)

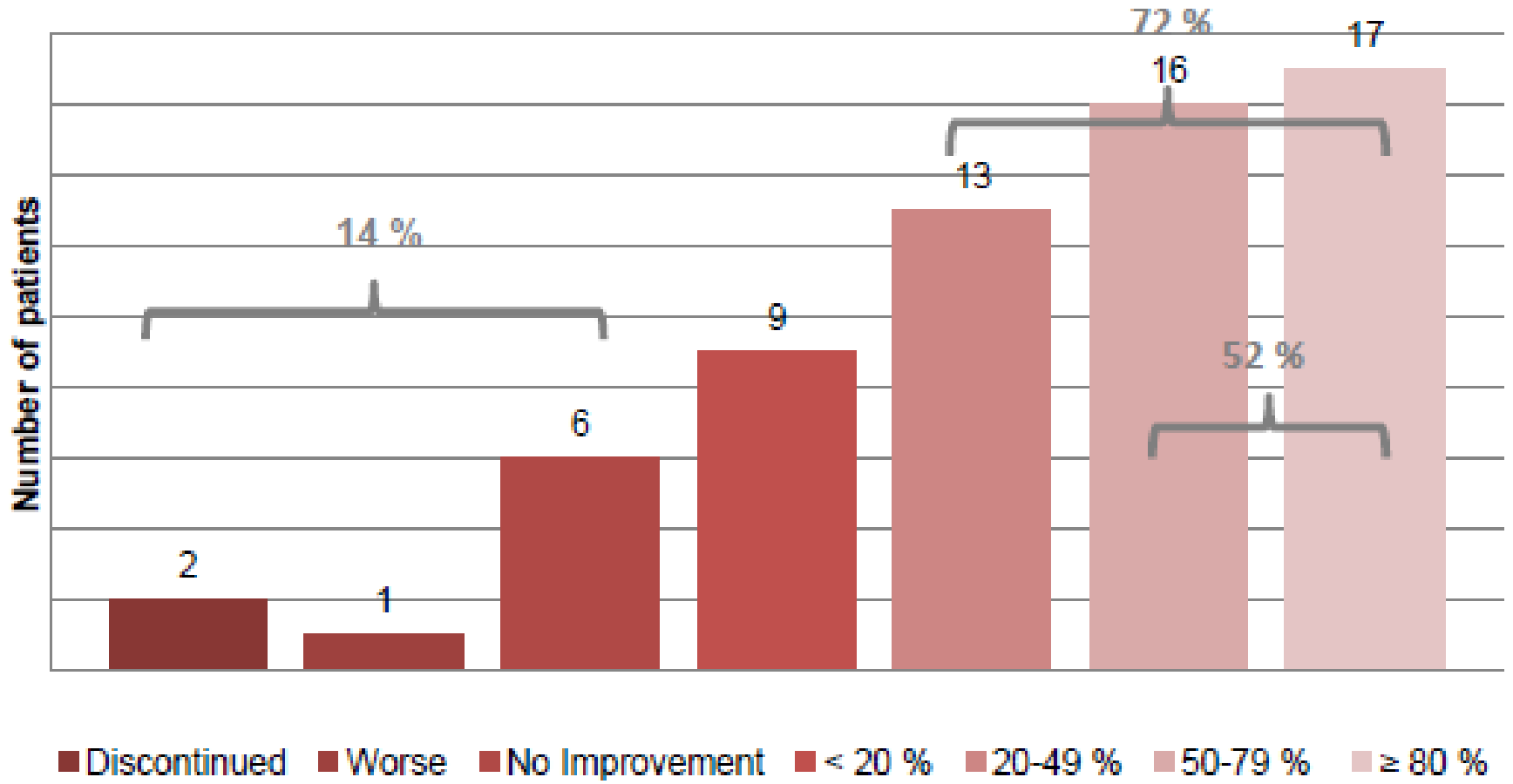
Cont..

	N=64	
Antibody status, no. positive (%)		
ANAs	64 (100)	
Anti-dsDNA	44 (69)	
Low complement, no. (C3 , C4, CH50)	34 (53)	
Immunosuppressant use, no. (%)		
Hydroxychloroquine	37 (58)	
Azathioprine	14 (23)	} 37/64 (58%)
Mycophenolate Mofetil (MMF)	15 (23)	
MTX	7 (11)	
Tacrolimus	1 (2)	
NSAIDs	9 (14)	
Daily prednisone use		
All doses, %	59 (92)	
>7.5 mg/day. %	48 (75)	
Average dose, mg/day	14.5 ± 12.48	

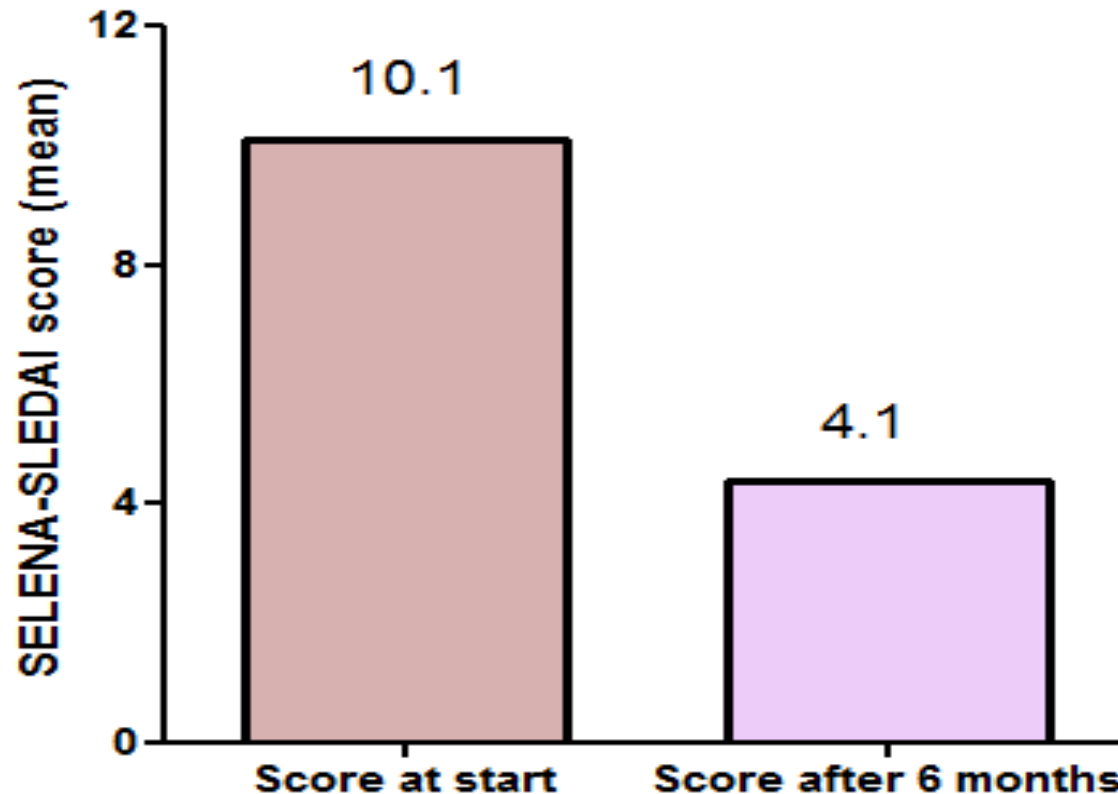
Raons pel inici del belimumab

	N=64
Falta d'eficàcia al tractament previ	50 (78%)
Necessitat de reduir corticoides	37 (58%)
Empitjorament clínic	35 (55%)
Intolerància a tractaments previs	13 (20%)
Sol·licitud del pacient	1 (2%)
Altres	2 (3%)
VASCULITIS	1
OSTEONECROSIS	1

Resultats: Eficàcia global 6 mesos

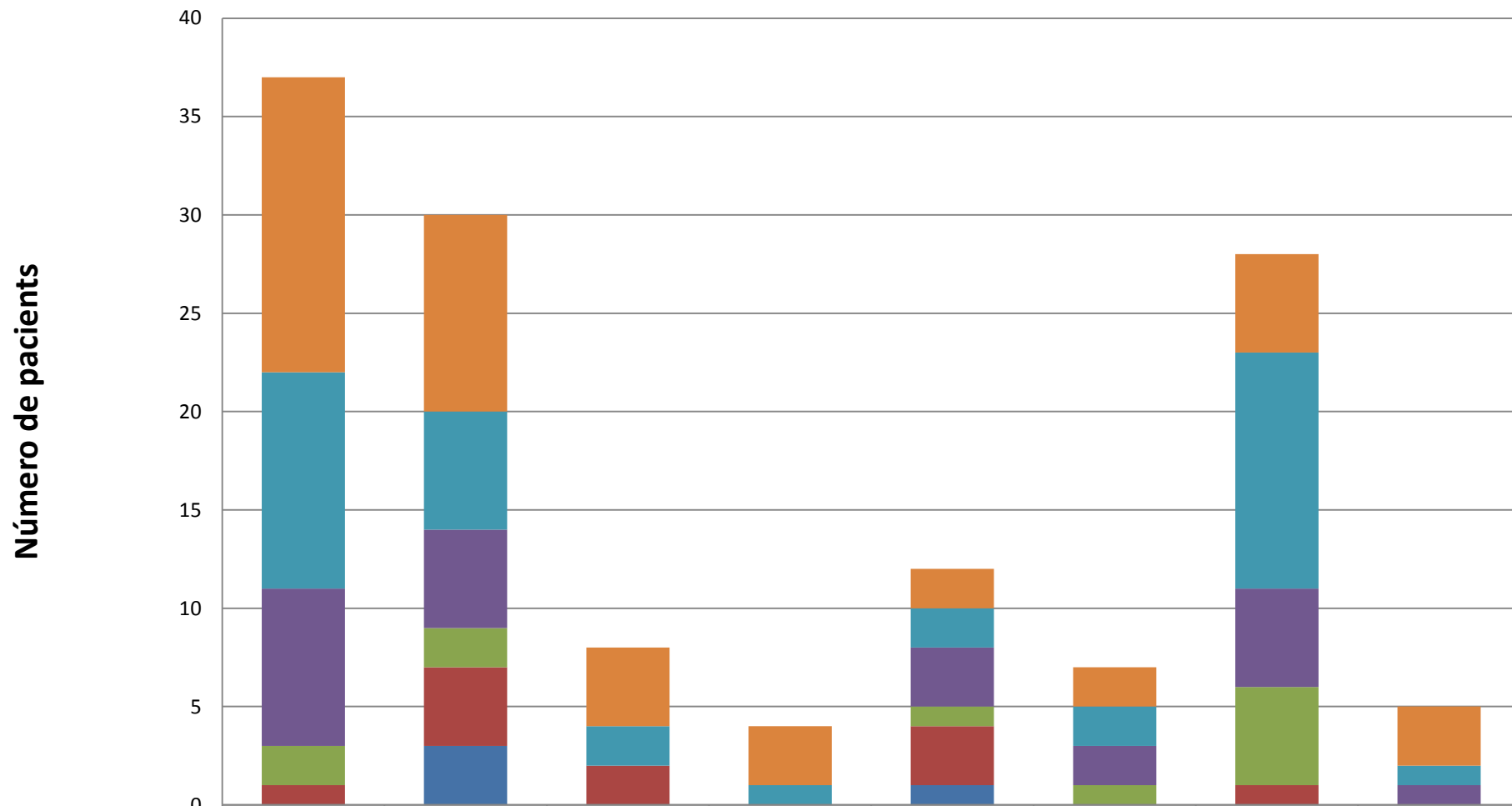


Eficàcia Global: SELENA-SLEDAI (n=56)



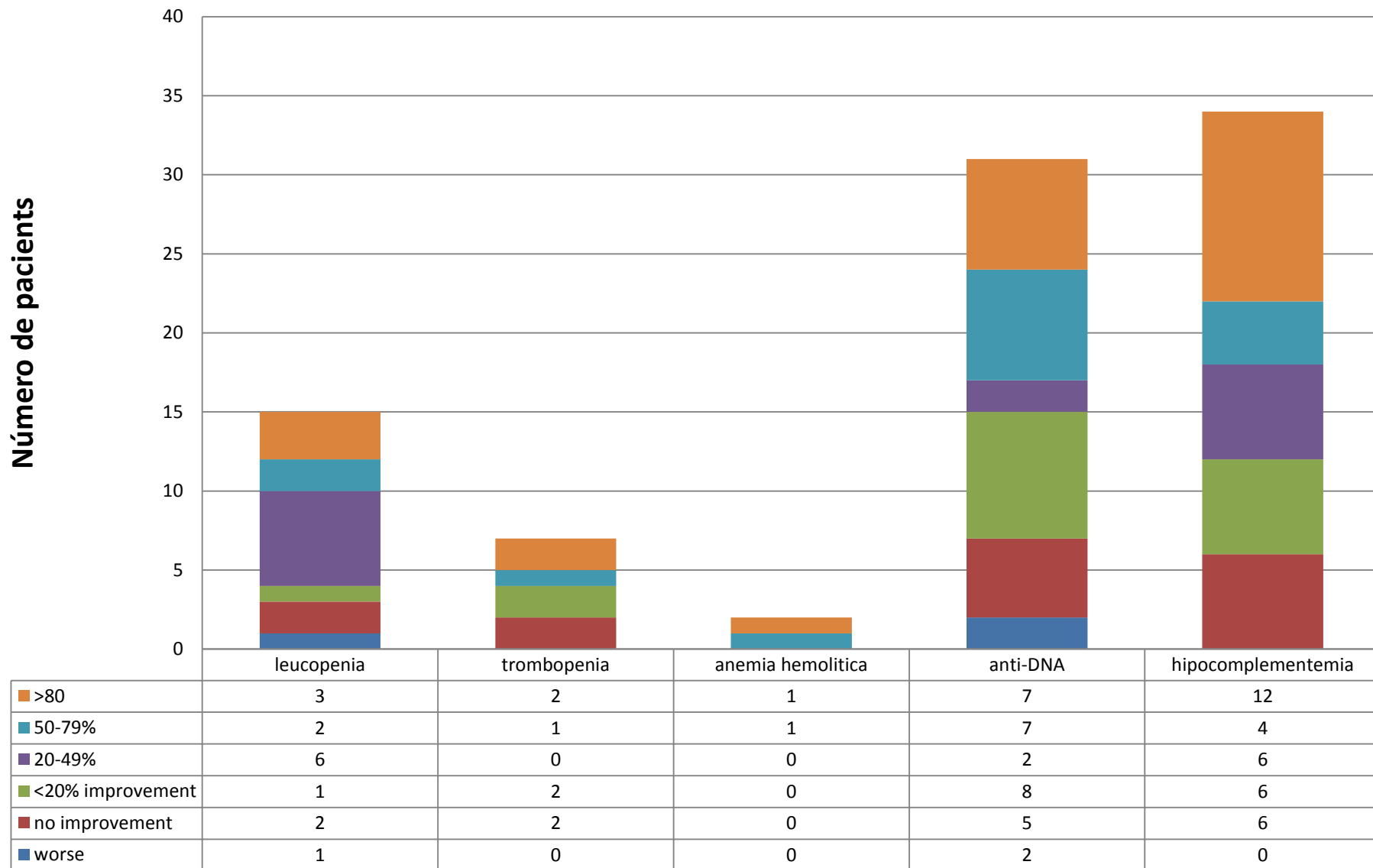
42 patients(64%): At least 3 points reduction
31 patients (50%): At least 6 points reduction

Manifestaciones Clínicas:

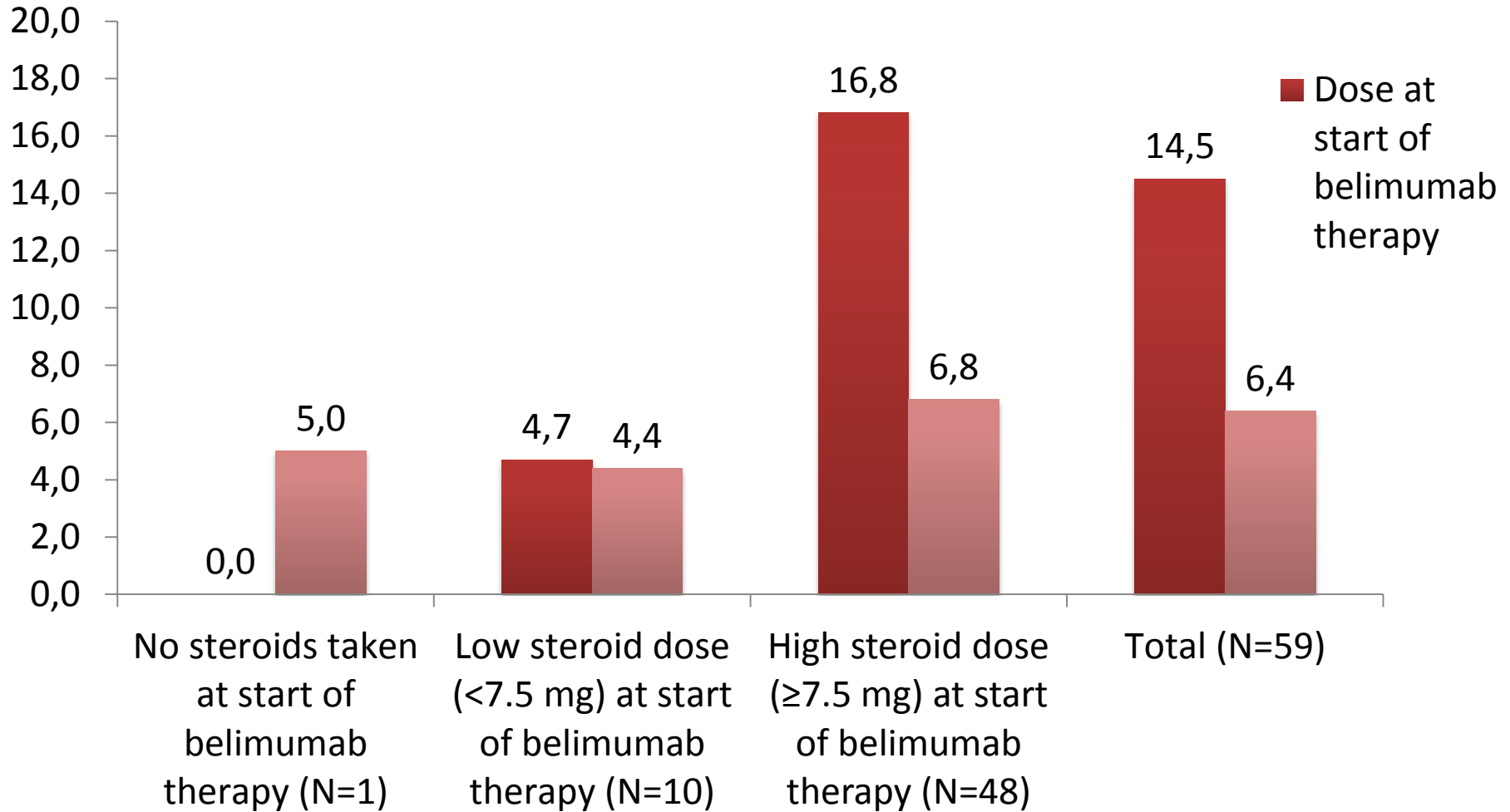


	Musculoesquelético	Mucocutáneo	cardiopulmonar	Neurológico	proteinuria	Constitucional	Fatiga	vasculitis
>80	15	10	4	3	2	2	5	3
50-79%	11	6	2	1	2	2	12	1
20-49%	8	5	0	0	3	2	5	1
<20% improvement	2	2	0	0	1	1	5	0
no improvement	1	4	2	0	3	0	1	0
worse	0	3	0	0	1	0	0	0

Manifestacions de laboratori:



Utilització de corticoides



Discontinuació belimumab (20%)

N=64

En els 2-3 primers mesos

2 (15%)

- Falta d'eficàcia
- EA: Malaltia inflamatoria pèlvica

1

1

Als 6 mesos

11 (85%)

- Falta d'eficàcia
- EA: Brot del LES
- Decisió del Pacient

8

1

1

Utilització recursos sanitaris

Full analysis set	6 mesos abans	6 mesos durant tt
N de pacients amb visites “scheduled” Mitja de visites schedules	61 (98%) 3.5 visites	62 (100%) 3.4 visites
N de pacients amb visites “unscheduled”	34 (55%)	16 (26%)
N pacients amb visites a altres especialistes	33 (53%)	26 (42%)
Visites a Urgències	14 (23%)	6 (10%)
N de pacients hospitalitzats:		
N hospitalització/desconegut	55 (89%)	59 (95%)
1 hospitalització	5 (8%)	3 (5%)
≥ 2	2 (3%)	0 (0%)

Resultats: Impacte Laboral

Full analysis set	N=64	%
-------------------	------	---

Employment status at start Therapy

Active	25	39%
Unemployed	5	8%
Retired	11	17%
Student	2	3%
Not applicable	8	13%
Unknown	13	20%

Mean missed worked days before belimumab (n=17)

24.1 days

Mean missed worked days after 6 months treatment
(n=17)

5.7 days

Experiència clínica

➤ Estudi Observe Espanya

➤ **Experiència Vall d'Hebrón**

	N=21
Edat, mean (S.D) anys	44 (11)
Dones, no. (%)	19 (91)
Raça	
Caucàsics	20 (95)
Asiàtics	1 (5)
Manifestacions clíniques, no (%)	
Artritis	15 (71)
mucocutani	9 (43)
Serositis	5 (24)
Fatiga	9 (43)
Renal	7 (33)
Hematològiques	
Leucopenia	4 (19)
Trombopènia	4 (19)
Anèmia hemolítica	1 (5)
SLEDAI-2K score, mean (S.D)	10 (6)
Anti-dsDNA, no. positius (%)	15 (71)
Hipocomplementèmia, no. (%)	11 (52)

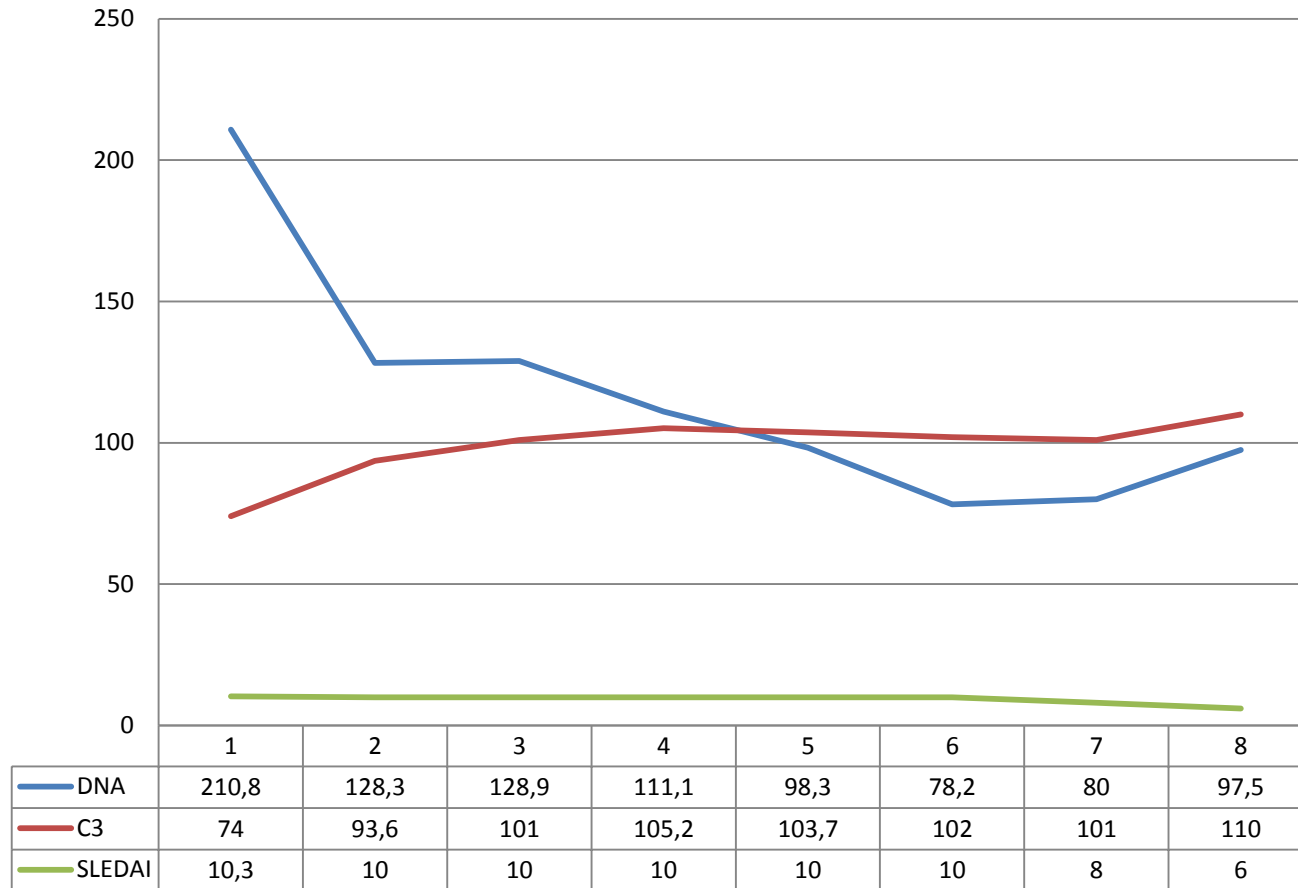
Resposta clínica: SRI4

	18 m	Remissió Parcial
Total patients (N=21)	12 (57.1%)	10 (47.6%)
Anti-dsDNA positiu (N=13)	8 (61.6%)	7 (53.8%)
Anti-dsDNA negatiu (N=8)	4 (50%)	4 (50%)

Seguiment: 19±14 mesos

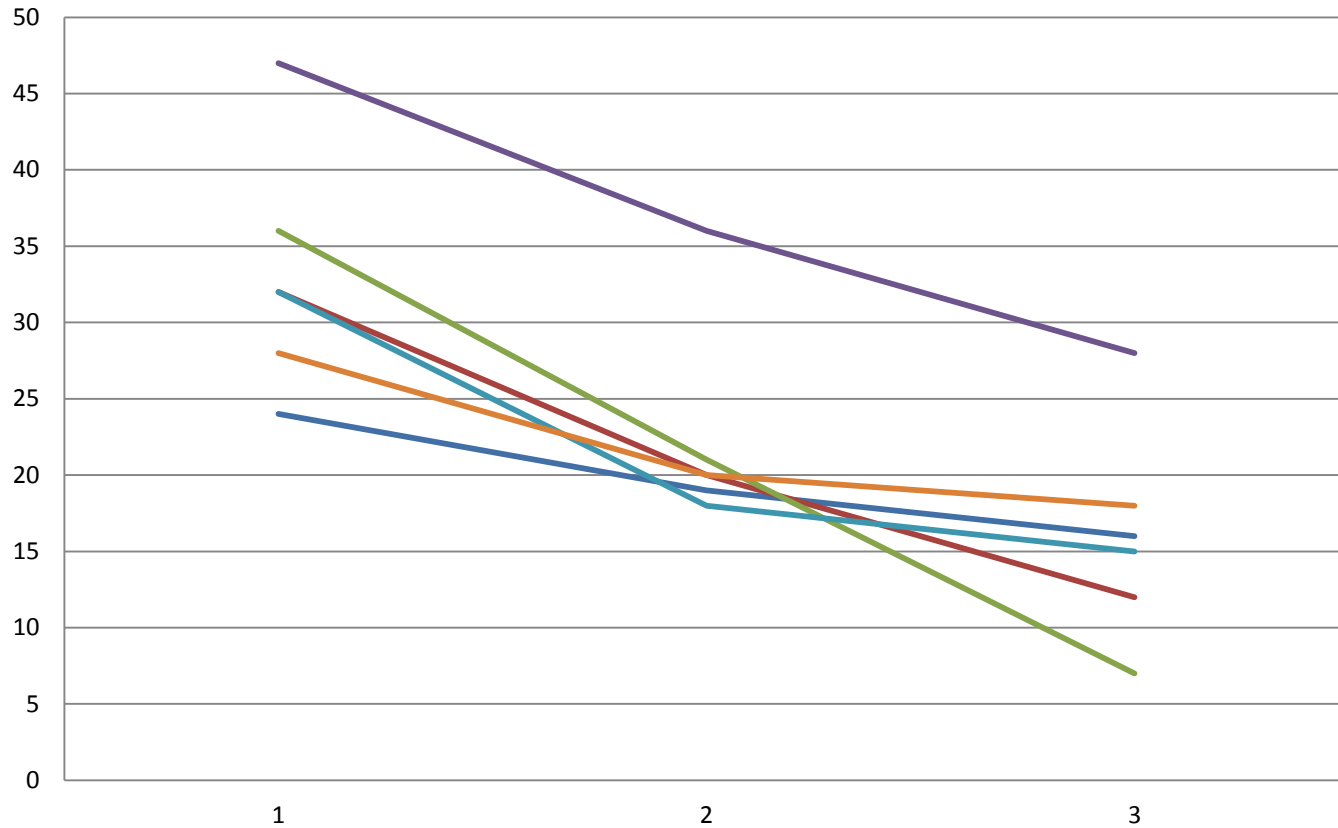
Resposta clínica i biològica:

Anti-DNA-C3-SLEDAI-2k



Fatiga

FACIT



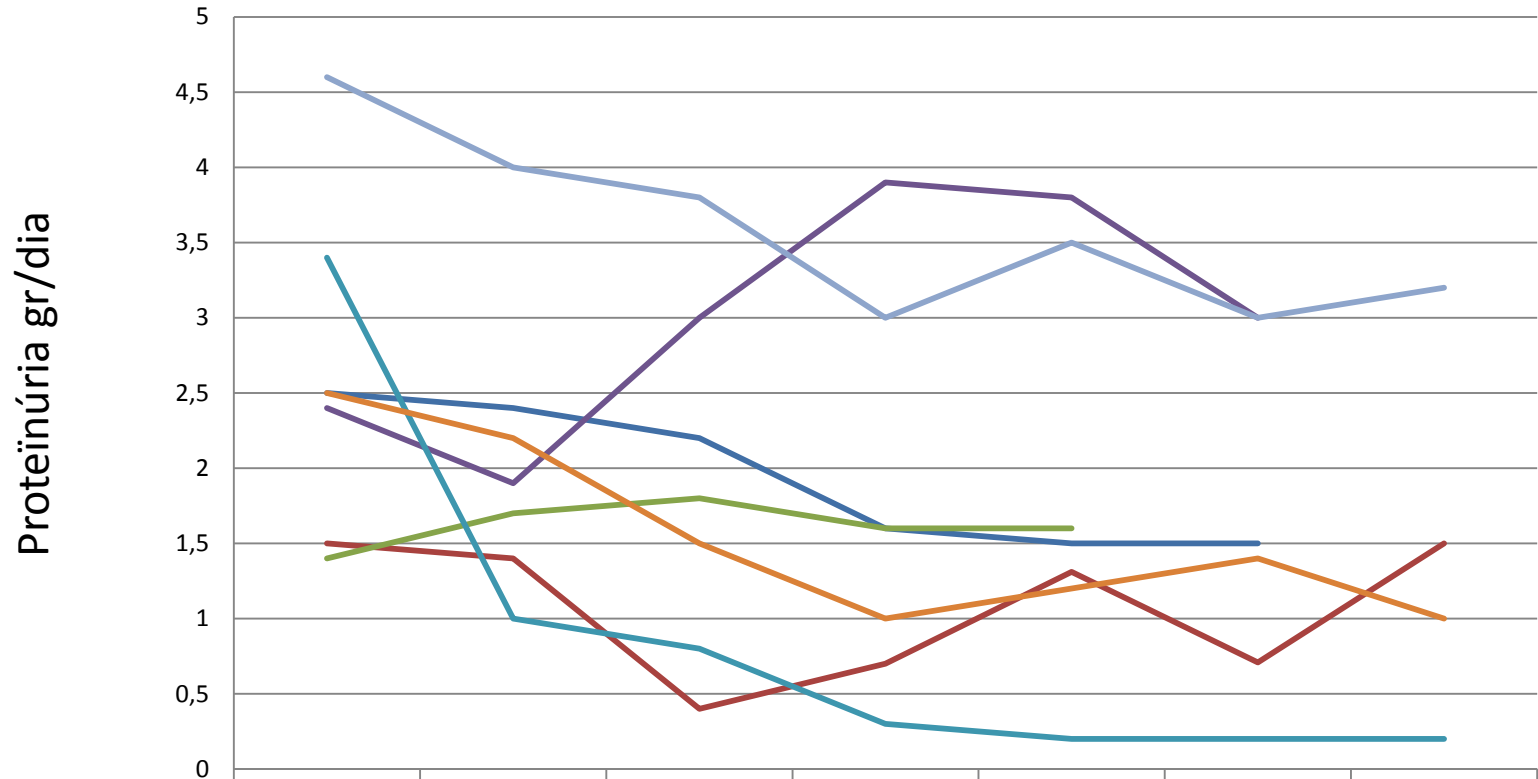
6/9 milloria (66%)

Nefritis Lúpica HVH

	N=7
Edat, mean (S.D) anys	38 (7)
Dones, no. (%)	6 (85.7)
Raça, no. (%)	
Caucàsics	6 (85.7)
Asiàtics	1 (14.3)
Biòpsia renal, no. (%)	
Tipus IV	4 (57.1)
Tipus V	3 (42.3)
BILAG A renal, no. (%)	6 (85.7)
Creatinina, mean (S.D)	1.4 (1.2)
Proteinuria 24h, mean (S.D)	2.5 (2.8)
Manifestacions extra-renals, no. (%)	5 (71.4)
SLEDAI-2K score, mean (S.D)	12 (6)
Anti-dsDNA, no. positius (%)	5 (71.4)
Hipocomplementemia, no. (%)	5 (71.4)
Immunosupressors, no. (%)	
- MMF	7 (100)
- Tacrolimus	5 (71.4)

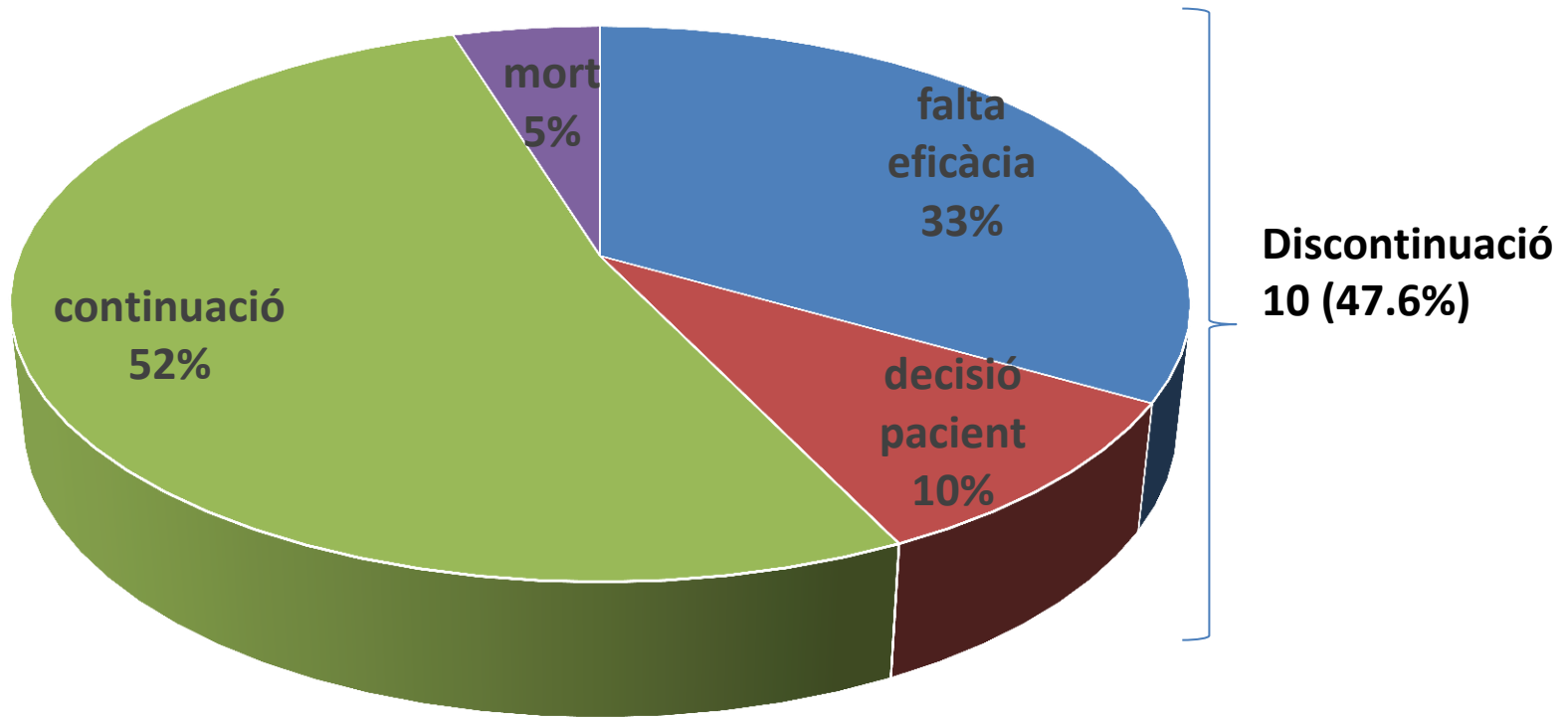
Nefritis Lúpica HVH

Proteinuria



	1	2	3	4	5	6	7
A	2,5	2,4	2,2	1,6	1,5	1,5	
B	1,5	1	0,4	0,7	1,31	0,71	1,5
C	1,4	1,7	1,8	1,6	1,6		
D	2,4	1,9	3	3,9	3,8	3	
E	3,4	1	0,8	0,3	0,2	0,2	0,2
F	2,5	2,2	1,5	1	1,2	1,4	1
G	4,6	4	3,8	3	3,5	3	3,2

Seguiment



Efectes adversos

	N=21
Reacció al·lèrgica	2 (9.5%)
Infeccions lleu	5 (24%)
- Respiratòria	3 (60%)
- Urinària	1 (20%)
- Gastroenteritis	1 (20%)
Reaccions adverses greus	
C de mama	1 (4.7%)
Mort*	1 (4.7%)

* Hemorràgia digestiva

Preguntes a la pràctica clínica

- Predictors de resposta
- Belimumab en la nefritis Lúpica
- Com evaluar la resposta
 - Quina escala?
 - Quan?
- Seguretat durant l'embaràs
- Subcutani?
- Quan iniciar-lo?
Com reduir-lo?

Preguntes a la pràctica clínica

- Predictors de resposta
- Belimumab en la nefritis Lúpica
- Com evaluar la resposta
 - Quina escala?
 - Quan?
- Seguretat durant l'embaràs
- Subcutani?
- Quan iniciar-lo
 - Com reduir-lo

1. Predictors de Resposta

- Post-hoc anàlisi derivat dels estudis randomitzats Fase III:
 - SLEDAI ≥ 10
 - Positivitat anti-dsDNA
 - Prednisona ≥ 7.5 mg/dia
 - Hipocomplementemia (C3 o C4)

1. Predictors de Resposta

➤ Doria et al 2017

12 m	24 m
SLEDAI \geq 10 OR 40.5 (IC 95% 4.1-395.3)	SLEDAI \geq 10 OR 15.97 (2.04-124.9)
Poliartritis OR 32.36 (IC 95% 2.7-394.8)	Poliartritis OR 12.6 (2.9-55.5)
	Prednisona \geq 7.5 OR 9.9 (1.04-94.8)

Predictor de NO-resposta: Immunosupressors a l'inici (p=0.039)

Pacients amb anti-DNA negatius

SRI response rates at week 52 in the BLISS trials by Baseline anti-DNA

	BLISS-52		BLISS-76	
	Placebo (N=287)	Belimumab10 mg/kg (N=290)	Placebo (N=275)	Belimumab10 mg/kg (N=273)
Baseline anti-dsDNA <30 UI/mL, n/N (%)	43/82 (52.4%)	44/7 (61.1%)	38/101 (37.6%)	38/94 (40.4%)
Baseline anti-dsDNA ≥30 UI/mL, n/N (%)	82/205 (40.0%)	123/218 (56.4%)	54/174 (31.0%)	80/179 (44.7%)
P-Value‡	----	0.42	----	0.20

P value <0.05 versus placebo; ‡ for treatment by subgroup effect from logistic regression

Preguntes a la pràctica clínica

- Predictors de resposta
- **Belimumab en la nefritis Lúpica**
- Com evaluar la resposta
 - Quina escala?
 - Quan?
- Seguretat durant l'embaràs
- Subcutani?
- Quan iniciar-lo
 - Com reduir-lo

Belimumab en NL: “a systematic review”

Study	Patients	Renal involvement	Response measurement	Outcome
Dooley et al (BLISS 52/76)	1684	15-16%	Renal flare Remission Proteinuria	3% vs 1.4% (B) 59% vs 71% (B) -28% vs -39%
Askanase et al	151	18	SELENA-SLEDAI	4/5 (80%) 3m 2/3 (75%) 6m
Parodis et al	14	9 (mean prot 0.2 gr/day)	SLEDAI-2k, SLAM	Proteinuria unchanged

FleiBer et al	1	III (A/C)	NA	CR
Danve et al	1	NA	SELENA-SLEDAI	CR
Kray et al	2	IV S (A)	SELENA-SLEDAI	CR
		IV G (A)	SELENA-SLEDAI	CR
Scheerder et al	1	V	BILAG	CR
Gonzalez Echevarria	1	IV	NA	CR
Simonetta et al	1	IV-S	SLEDAI, UPR	NO

Preguntes a la pràctica clínica

- Predictors de resposta
- Belimumab en la nefritis Lúpica
- **Com evaluar la resposta?**
 - Quina escala?
 - Quan?
- Seguretat durant l'embaràs
- Subcutani?
- Quan iniciar-lo
Com reduir-lo

3. Quina escala?

BLISS-52 - BLISS-76: Variable principal d'eficàcia

SRI4 a la Setmana 52

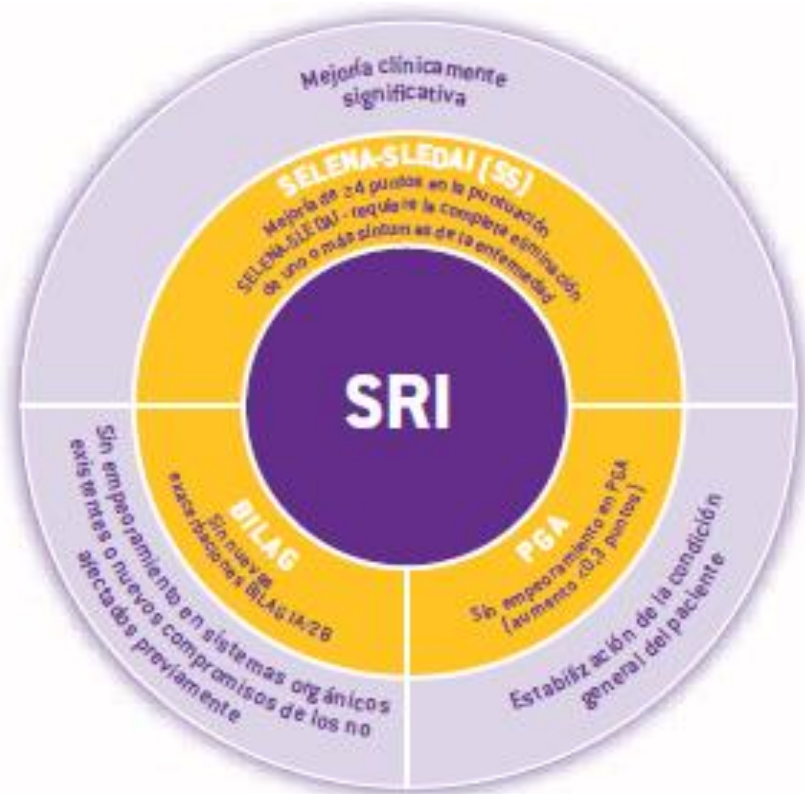
Reducció de ≥ 4 punts en l'escala
SELENA-SLEDAI

i

No noves puntuacions BILAG
A/2B

i

No empitjorament PGA
(increment $< 0,3$ punts)



3. Evaluació resposta: Quan?

BLISS 52 y 76 COMBINADOS

Metric	Earliest time point at which significant improvement was observed
SRI	16 weeks
SS reduction ≥ 4	12 weeks
SS reduction ≥ 4 with BL ≥ 10	8 weeks
SS reduction ≥ 4 ; DNA Ab & low C' at BL	8 weeks
SS reduction ≥ 7	16 weeks
FACIT Fatigue	8 weeks

Preguntes a la pràctica clínica

- Predictors de resposta
- Belimumab en la nefritis Lúpica
- Com evaluar la resposta
 - Quina escala?
 - Quan?
- **Seguretat durant l'embaràs**
- Subcutani?
- Quan iniciar-lo
 - Com reduir-lo

Table 1. Cumulative Pregnancy Outcomes for Belimumab From Clinical Trials, Spontaneous Reports, Post-Marketing Surveillance Reports, and the *Benlysta* Pregnancy Registry (BPR) through 08 March 2016⁽¹⁵⁾

Outcome[*]	Non-BPR[†]	BPR	Total
Total pregnancies	275	24	299
Lost to follow up or unknown	45	1	46
Pregnancy ongoing	36	2	38
Total pregnancies with known outcomes	194	21	215
Elective termination with no apparent congenital anomaly	55	1	56
Elective termination with congenital anomaly	0	0	0
Total pregnancies with known outcomes excluding elective terminations	139	20	159
Spontaneous abortion with no apparent congenital anomaly (<22wks)	47	3	50
Spontaneous abortion with apparent congenital anomaly (<22wks)	2	0	2
Stillbirth with no apparent congenital anomaly (<22wks)	3	0	3
Spontaneous abortion + Stillbirth/(Total pregnancies with known outcomes excluding elective terminations)	52/139 (37.4%)	3/20 (15.0%)	55/159 (34.6%)
Total live births (Infants)	85	17	102
Live births with no apparent congenital anomaly	81	13	94
Live births with apparent congenital anomaly [‡]	4/85 (4.7%)	4/17 (23.5%)	8/102 (7.8%)

Preguntes a la pràctica clínica

- Predictors de resposta
- Belimumab en la nefritis Lúpica
- Com evaluar la resposta
 - Quina escala?
 - Quan?
- Seguretat durant l'embaràs
- **Subcutani?**
- Quan iniciar-lo
 - Com reduir-lo

Belimumab sc (200 mg/sem)

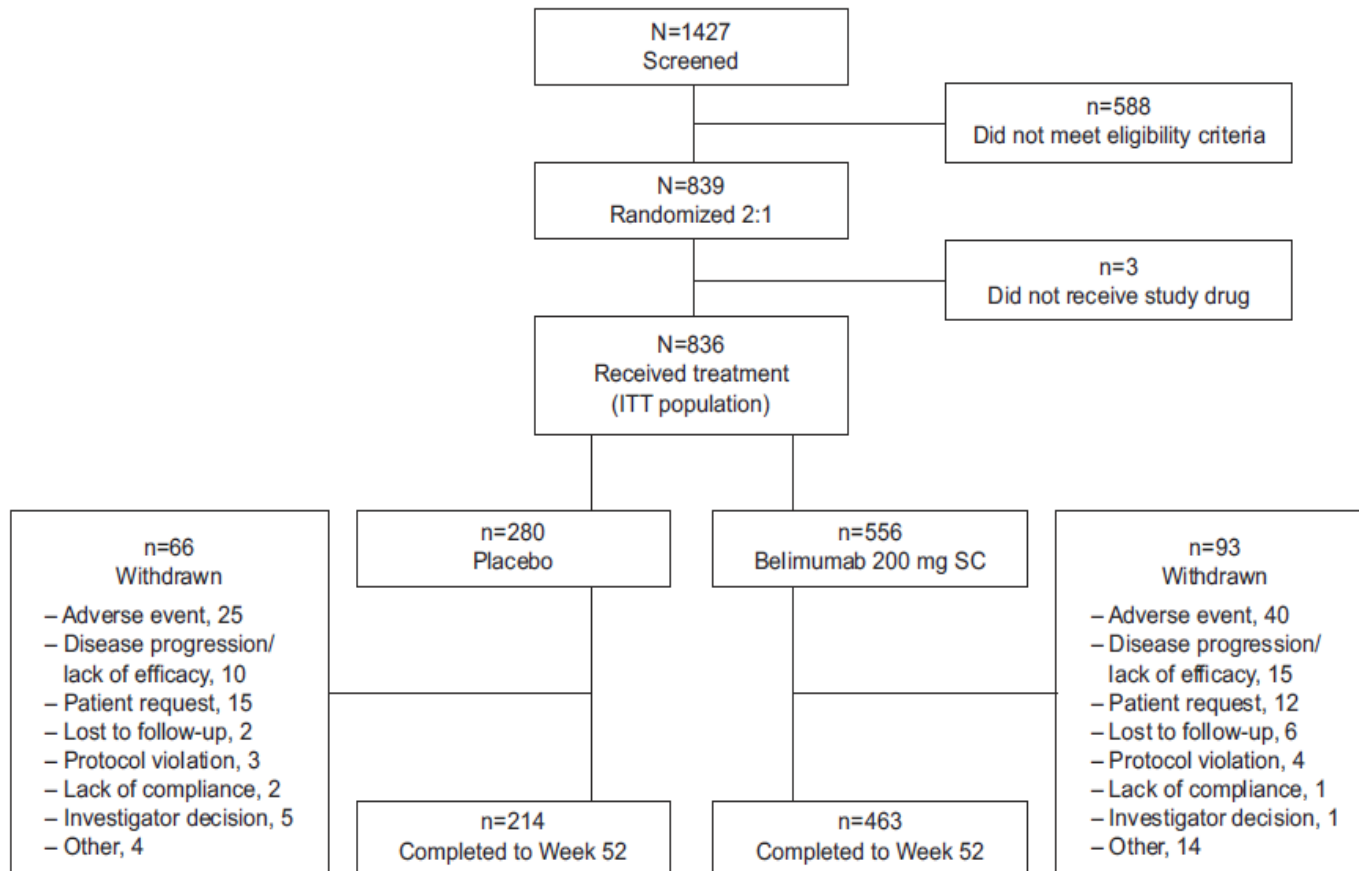
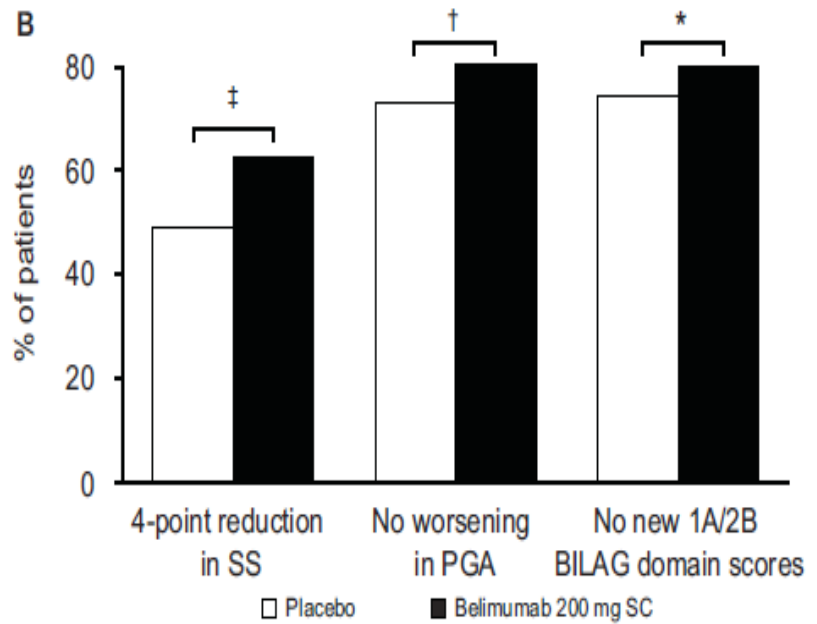
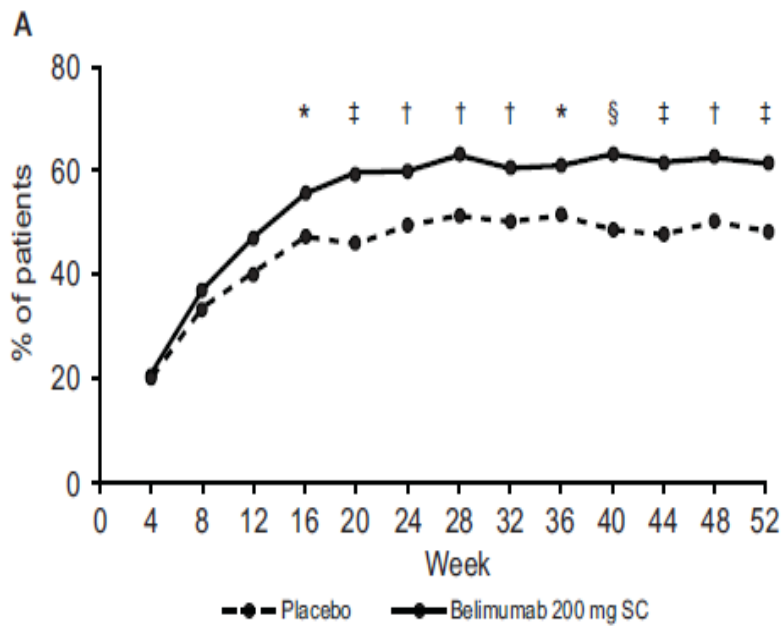


Figure 1. Flow chart showing the disposition of the study patients from initial screening to the end of week 52. ITT = intent-to-treat; SC = subcutaneous.

Belimumab sc (200 mg/sem)

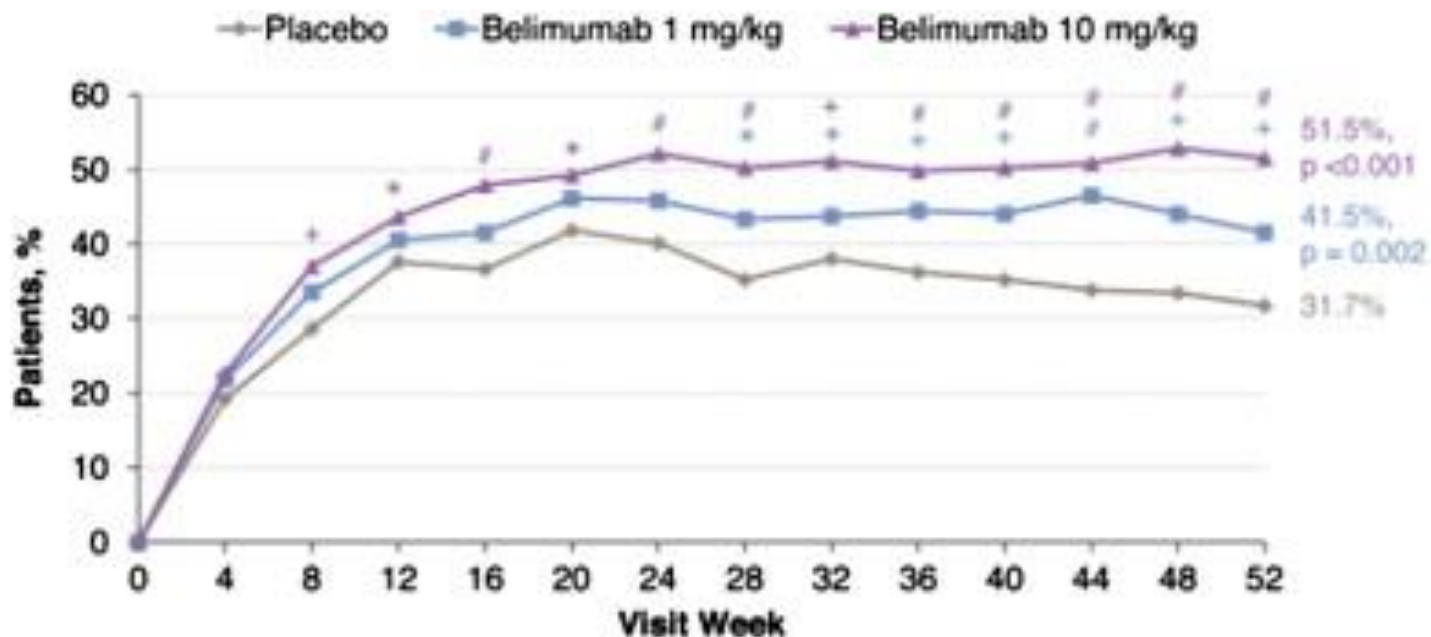


Preguntes a la pràctica clínica

- Predictors de resposta
- Belimumab en la nefritis Lúpica
- Com evaluar la resposta
 - Quan?
 - Quina escala?
- Seguretat durant l'embaràs
- Subcutani?
- **Quan iniciar-lo**
Com reduir-lo

Com reduir-lo?

Reduir la dosis o allargar l'interval



Conclusions

- Belimumab és més eficaç en pacients amb alta activitat clínica i biològica
- Malalts amb anti-dsDNA negatiu també es podrien beneficiar del tractament
- La seva eficàcia a la fatiga mereix més estudi
- El seu paper a la nefritis lúpica no està clar
- Es requereixen estudis a fases inicials o debut de la malaltia