



**Συνδυαστικές θεραπευτικές παρεμβάσεις σε ασθενείς με
σοβαρά συστηματικά ρευματικά νοσήματα: ποιες και
για ποιους ασθενείς;
(π.χ. CYC και RTX σε ANCA-αγγειίτιδες, MMF και
nintedanib σε σκληρόδερμα, CYC/MMF και Belimumab
σε ΣΕΛ)**

**Χάρης Παπαγόρας
Επίκουρος Καθηγητής Ρευματολογίας
Τμήμα Ιατρικής ΔΠΘ**



Πόρος, 14 Μαΐου 2022



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΕΒΡΟΥ
ΦΟΡΕΑΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗΣ**

Δήλωση συμφερόντων

Δεν υπάρχει κάποια σύγκρουση συμφερόντων για αυτήν την ομιλία

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:

- Abbvie, Genesis, Lilly, GSK, Pfizer, FARAN, DEMO, ELPEN, Janssen, UCB, Boehringer-Ingelheim

Περιστατικό 1

- Άνδρας 40 ετών, λευκό ΑΑ
- Εισαγωγή λόγω **παραγωγικού βήχα με αιμόπτυση** από μηνός, **αρθραλγίες** από ~7 μήνες
- CT θώρακος: **αμφοτερόπλευρα διηθήματα θολής υάλου**
- Βρογχοσκόπηση: **νεκρωτική βλάβη** στομίου αρ. **βρόγχου** → Βχ: **νεκρωτική αγγειίτιδα με κοκκιώματα και πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα**
- Γεν. ούρων: Ε 30-40, «**ενεργό ίζημα**», **Λεύκωμα ούρων 2ώρου 1725mg, sCreat 1,3mg/dL**
- **Anti-PR3: 244U/ml (TA<12)**

EGPA

- 1 gr CYC iv
- Ώσεις SM 1grx3 ημέρες → PRZ 60mg/D
- Σε 14 ημέρες **sCreat 4,9mg/dL, GFR 20ml/min**
- **Περαιτέρω αντιμετώπιση;**

EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis

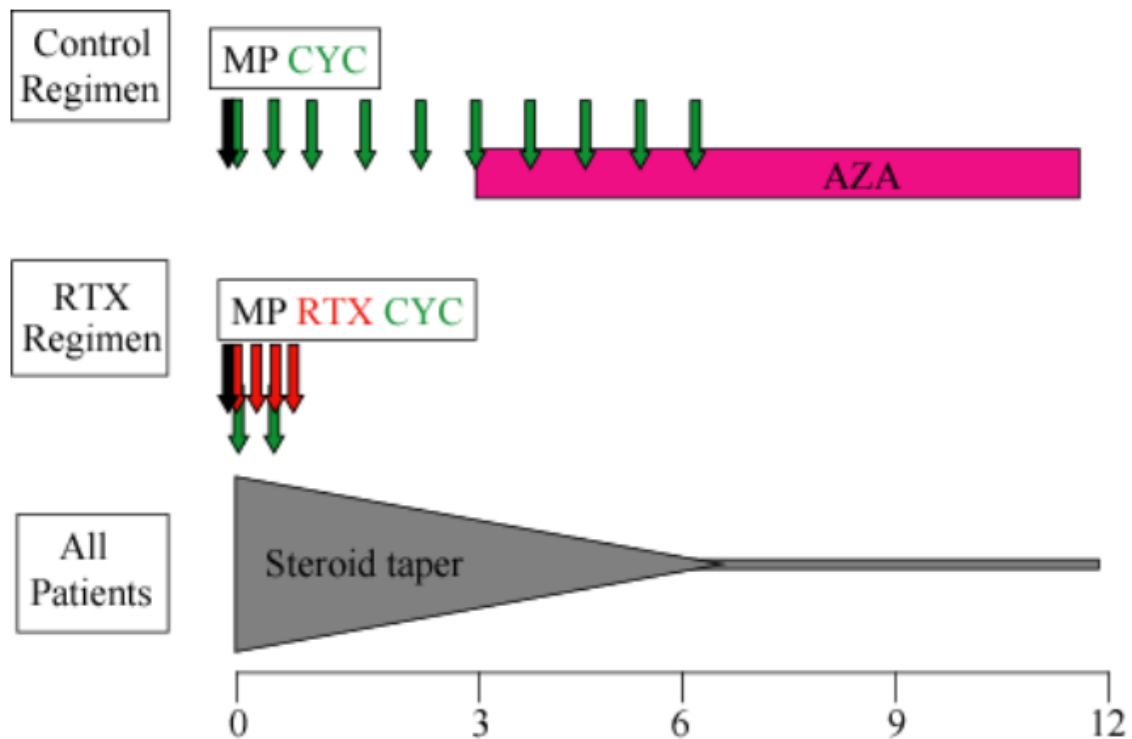
3. For remission-induction of new-onset organ-threatening or life-threatening AAV we recommend treatment with a combination of glucocorticoids and either cyclophosphamide OR rituximab.
5. For a major relapse of organ-threatening or life-threatening disease in AAV we recommend treatment as per new disease with a combination of glucocorticoids and either cyclophosphamide OR rituximab.
6. (i) Plasma exchange should be considered for patients with AAV and a serum creatine level of $\geq 500 \mu\text{mol/L}$ (5.7 mg/dL) due to rapidly progressive glomerulonephritis in the setting of new or relapsing disease.
6. (ii) Plasma exchange can also be considered for the treatment of severe diffuse alveolar haemorrhage.
9. For patients with AAV refractory to remission-induction therapy we recommend switching from cyclophosphamide to rituximab or from rituximab to cyclophosphamide. These patients should be managed in close conjunction with, or referred to, an expert centre for further evaluation and potential enrolment in clinical trials.

Μελέτες συνδυασμού CYC & RTX

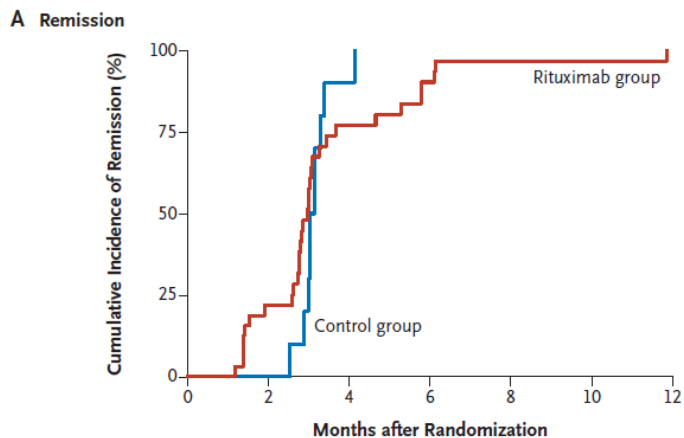
Μελέτη	N	Σχεδιασμός	Κριτήρια Εισαγωγής	Παρέμβαση	Έκβαση
<i>RITUXVAS, 2010¹</i>	44	Τυχαιοποιη- μένη, ανοικτή	<ul style="list-style-type: none"> • Νέα διάγνωση AAV • Νεφρική προσβολή (Βιοψία ή μικροσκοπική αιματουρία) 	<ul style="list-style-type: none"> • RTX+ivCYC+GC • ivCYC+GC→AZA+GC 	<ul style="list-style-type: none"> • Παρόμοια αποτελεσματικότητα & ασφάλεια
<i>Mansfield, 2011²</i>	23	Προοπτική μελέτη κοόρτης	<ul style="list-style-type: none"> • Νεφρική AAV, sCreat <5,7mg/dL, χωρίς πνευμ. αιμορραγία, προσβολή ΚΝΣ ή PLEX 	<ul style="list-style-type: none"> • RTX+ivCYC+GC (fast taper) 	<ul style="list-style-type: none"> • 100% κλινική ύφεση εντός 6W
<i>Cortazar, 2018³</i>	129	Αναδρομική	<ul style="list-style-type: none"> • AAV, BVAS-WG≥3 	<ul style="list-style-type: none"> • RTX+poCYC+GC (fast taper) • 31% PLEX για RPGN ή DAH 	<ul style="list-style-type: none"> • Πλήρης ύφεση: 84% στους 5 μήνες • 4 θάνατοι • Σοβαρές λοιμώξεις σε σχέση με PLEX, ↑ηλικία, DAH
<i>McAdoo, 2019⁴</i>	66	Μελέτη κοόρτης	<ul style="list-style-type: none"> • Νεφρική AAV, sCreat <5,7mg/dL, χωρίς DAH ή προσβολή ΚΝΣ ή ανάγκη για PLEX 	<ul style="list-style-type: none"> • RTX+ivCYC+GC (fast taper) 	<ul style="list-style-type: none"> • 94% BVAS= 0 ως το μήνα 6 • 5ετής επιβίωση ασθενούς: 84% • 5ετής νεφρού: 95%
<i>Gulati, 2021⁵</i>	64	Αναδρομική	<ul style="list-style-type: none"> • Απειλητική για τη ζωή AAV (DAH ή RPGN) 	<ul style="list-style-type: none"> • RTX+ivCYC+GC (fast taper)+PLEX 	<ul style="list-style-type: none"> • 94% BVAS= 0 ως το μήνα 6

1. Jones RB et al. *N Engl J Med.* 2010;363:211-20; 2. Mansfield N et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26: 3280–3286; 3. Cortazar FB et al. *Kidney Int Rep.* 2018;3(2):394-402; 4. McAdoo SP et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(1):63-73; 5. Gulati K et al. *Kidney Int.* 2021;100: 1316–1324

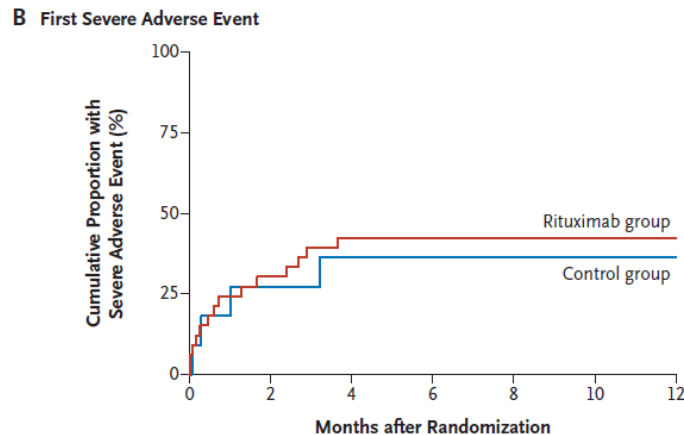
RITUXVAS



Baseline	RTX+CYC (N=33)	CYC (N=11)
Διάμεση Ηλικία	68	67
GPA/MPA/Renal Vasc (%)	55/36/9	36/36/27
GFR ml/min/1,73m ²	20	12
Αιμοκάθαρση	24%	9%
PLEX	24%	27%



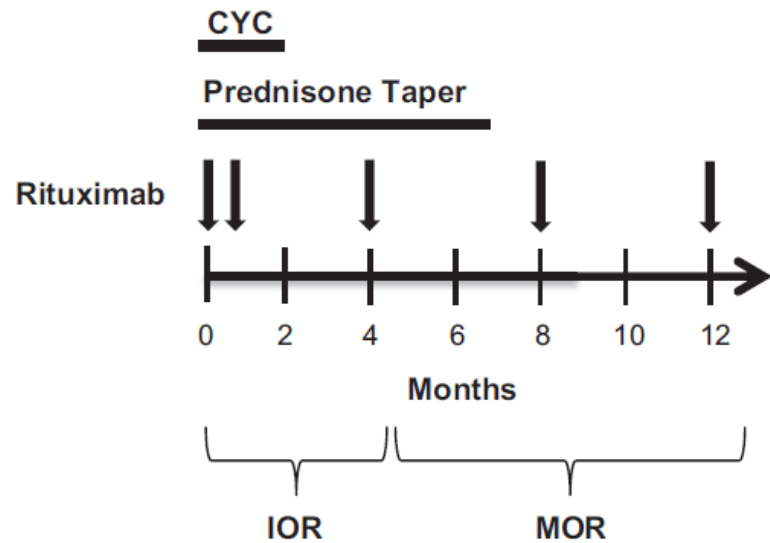
No. at Risk
Control 11 10 1 0 0 0 0



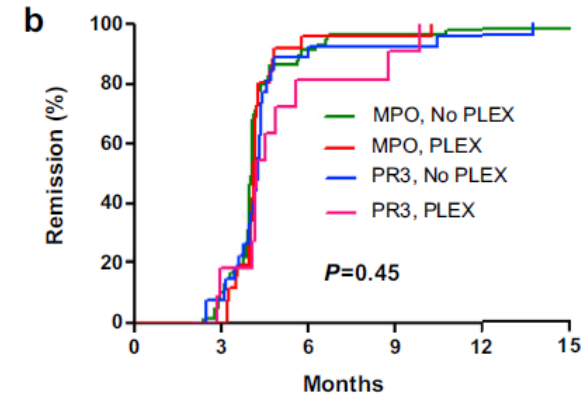
No. at Risk
Control 11 8 7 7 7 7 7
Rituximab 33 23 19 19 19 19 19

- Και στις 2 ομάδες
- Σοβαρές λοιμώξεις: 18%
- Θάνατος: 18%

Cortazar 2018



Baseline	RTX+CYC+GC (N=129)
Διάμεση Ηλικία	64,9
Anti-PR-3/MPO (N)	39/90
RPGN	58,1%
DAH	16%
PLEX	31%



Number at risk		3	6	9	12	15
MPO, No PLEX	62	55	5	2	1	1
MPO, PLEX	28	26	1	1	0	0
PR3, No PLEX	27	25	3	2	1	0
PR3, PLEX	12	9	2	1	0	0

Table 3. Renal outcomes for patients with RPGN

Variable	Overall, n = 75	MPO-ANCA, n = 55	PR3 ANCA, n = 20	P
PLEX	39 (52.0)	27 (49.1)	12 (60)	0.44
Baseline eGFR	18.8 (10.7–28.2)	18.8 (11.4–28.2)	18.4 (8.8–26.7)	0.54
6-month eGFR	28.9 (18.3–45.7)	25.9 (14.3–44.2)	37.6 (24.2–50.0)	0.18
Increase in eGFR at 6 months	6.8 (0.0–18.1)	5.6 (–0.4 to 15.6)	16.1 (0.0–22.5)	0.028
Required dialysis	11 (14.8)	7 (12.8)	4 (20.0)	0.47
Dialysis dependent ^d	9 (12.0)	6 (10.9)	3 (15.0)	0.45

Ανεπιθύμητες ενέργειες

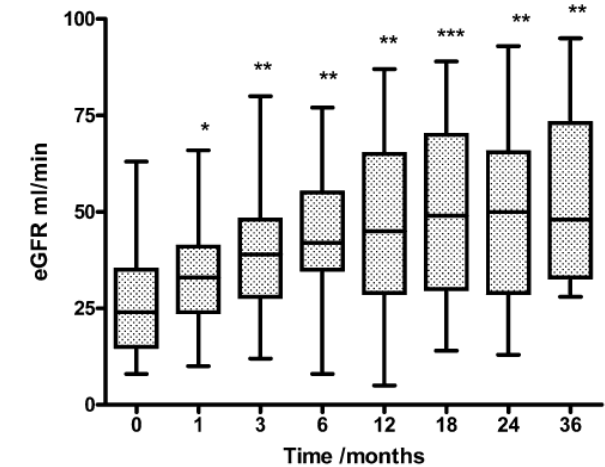
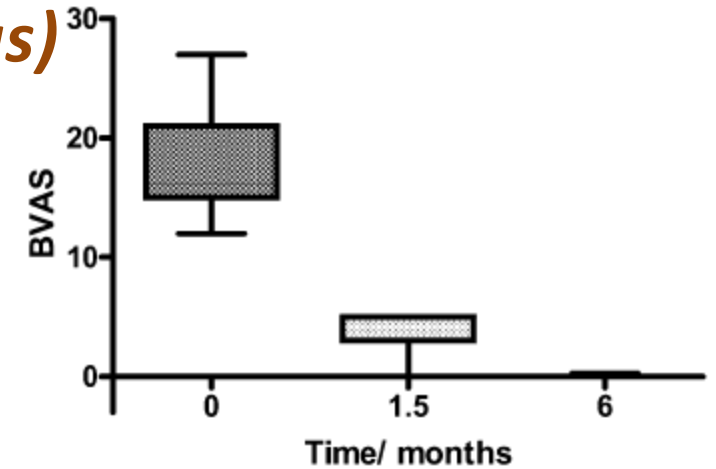
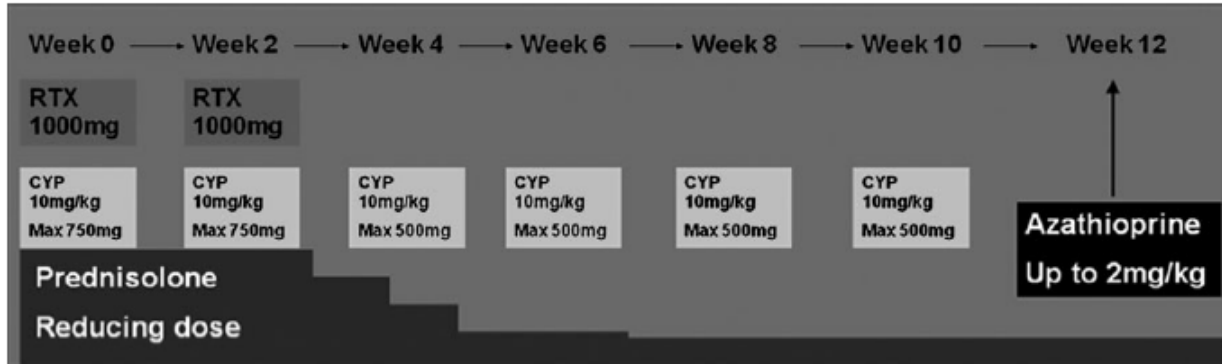
- Θάνατοι: 4 (3,1%)
 - RTX+poCYC: 2 (2,2%)
 - RTX+poCYC+PLEX: 2 (5%)
- Οι 3 θάνατοι από λοίμωξη

Table 6. Risk factors for serious infections

Variables	Univariable IRR (95% CI)	P
Age, per 10 yr	1.70 (1.11–2.58)	0.01
Male	0.67 (0.21–2.19)	0.51
MPO-ANCA	1.54 (0.42–5.58)	0.51
Initial BVAS-WG	1.08 (0.93–1.26)	0.32
RPGN	2.71 (0.74–9.86)	0.13
DAH	4.97 (1.67–14.79)	0.004
PLEX	2.00 (0.67–5.96)	0.21

Η επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς που δεν έλαβαν PLEX (0.017/μήνα) ήταν παρόμοια με αυτή στη μελέτη RAVE (0.012/μήνα)

Mansfield 2011 (*CycLowVas*)



Baseline	RTX+CYC+GC (N=23)
Διάμεση Ηλικία	59
GPA/MPA (N)	13/10
GFR ml/min/1,73m ²	24
Αιμοκάθαρση	0
PLEX	0

Table 2. Adverse events

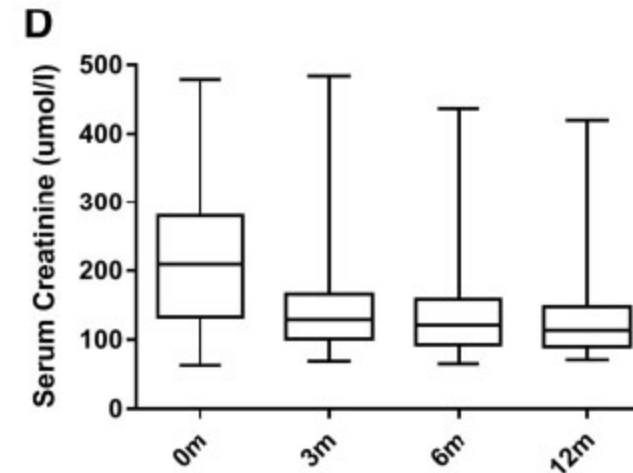
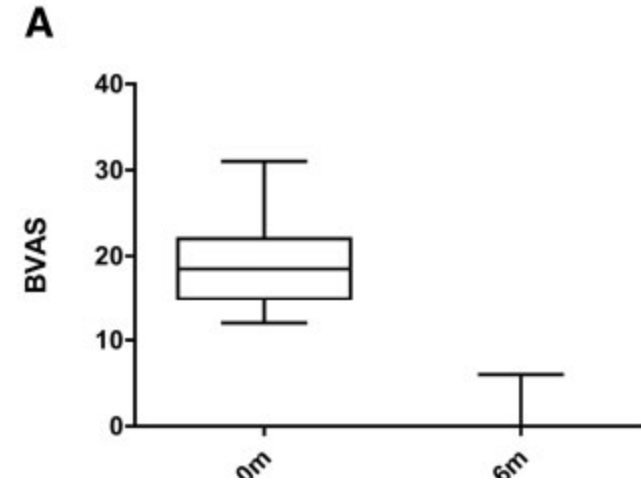
	Adverse event	Number affected/time from induction
Major adverse events	Multi-organ failure	1 Patient (2 weeks)
	Hypersensitivity to azathioprine	1 Patient (3 months)
	Cutaneous squamoproliferative lesion	1 Patient (21 months)

McAdoo 2019 (CycLowVas)

Table 1. Treatment protocol

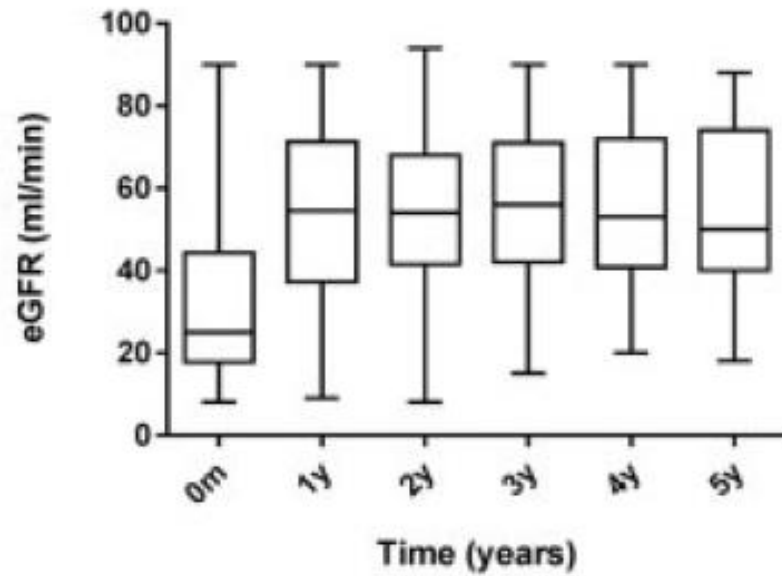
	Agent	Dose
Cytotoxic therapy		
Day 0	Rituximab	1 g
	Cyclophosphamide i.v.	10 mg/kg (maximum 750 mg)
Week 2	Rituximab	1 g
	Cyclophosphamide i.v.	10 mg/kg (max. 750 mg)
Weeks 4, 6, 8 and 10	Cyclophosphamide i.v.	500 mg × 4
Corticosteroid taper		
Week 1	Oral prednisolone	1 mg/kg/day (maximum 60 mg)
Week 12		Minimum 12.5 mg
Maintenance therapy		
From Week 12	Azathioprine	1-2 mg/kg/day (adjusted for TPMT levels)
	Mycophenolate mofetil (if intolerant)	1-2 g/day (targeted to trough levels of 1.2-2.4 mg/L)
No pulse MP		

Baseline	RTX+CYC+GC (N=66)
Διάμεση Ηλικία	62
Anti-PR-3/MPO(%)	50/50
GFR ml/min/1,73m ²	25
Αιμοκάθαρση	0
PLEX	0

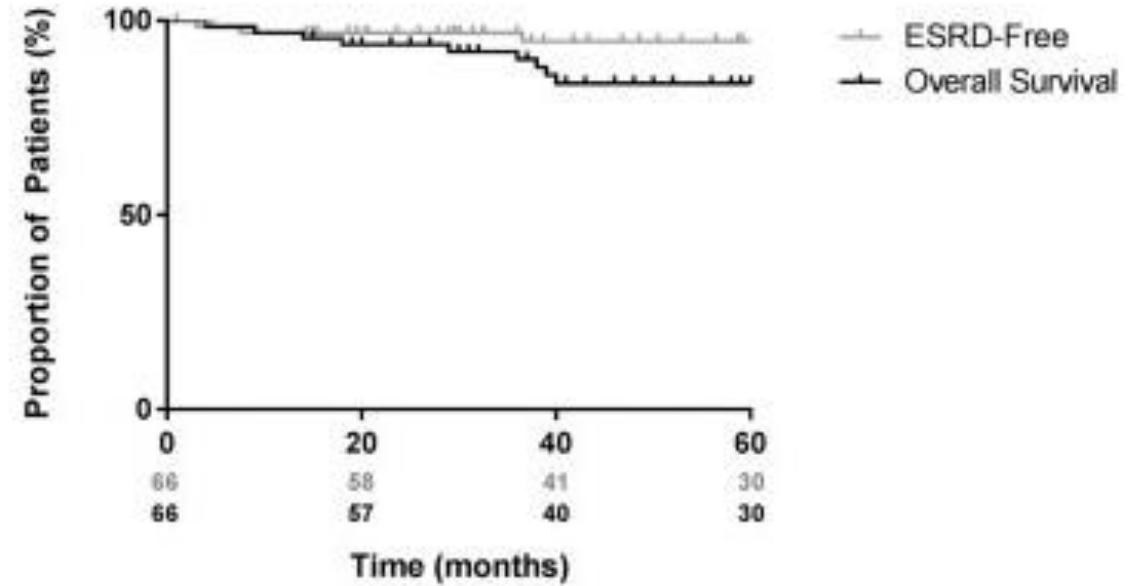


Μακροχρόνιες εκβάσεις

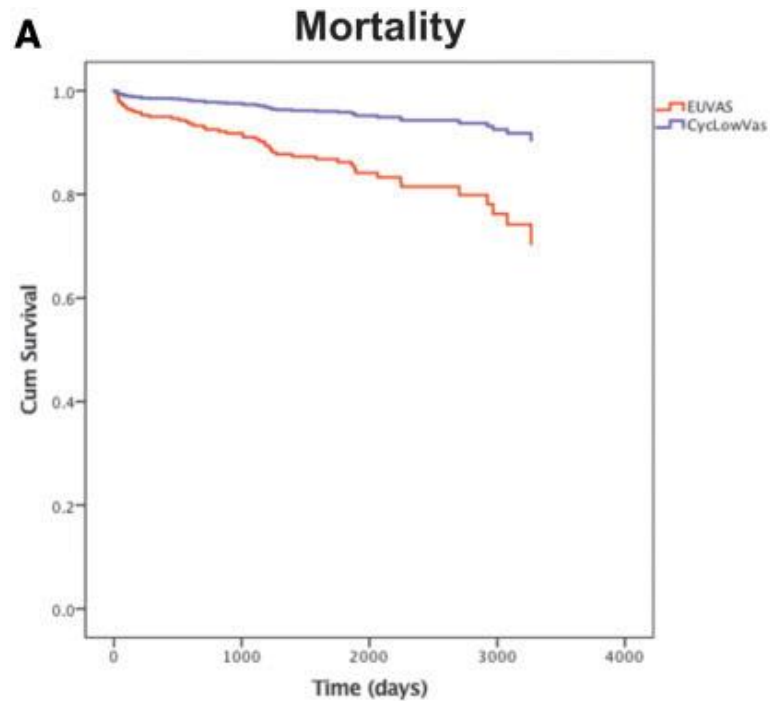
A



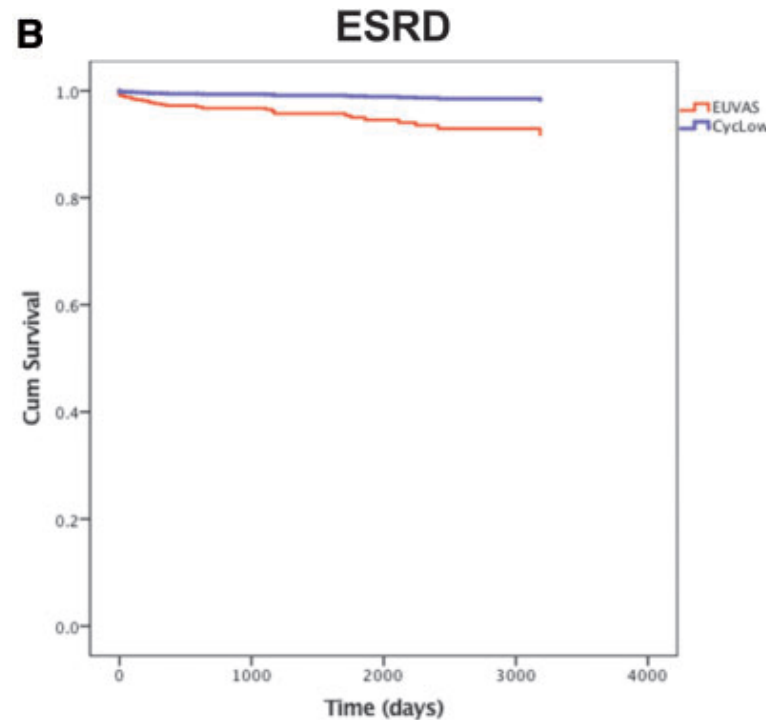
B



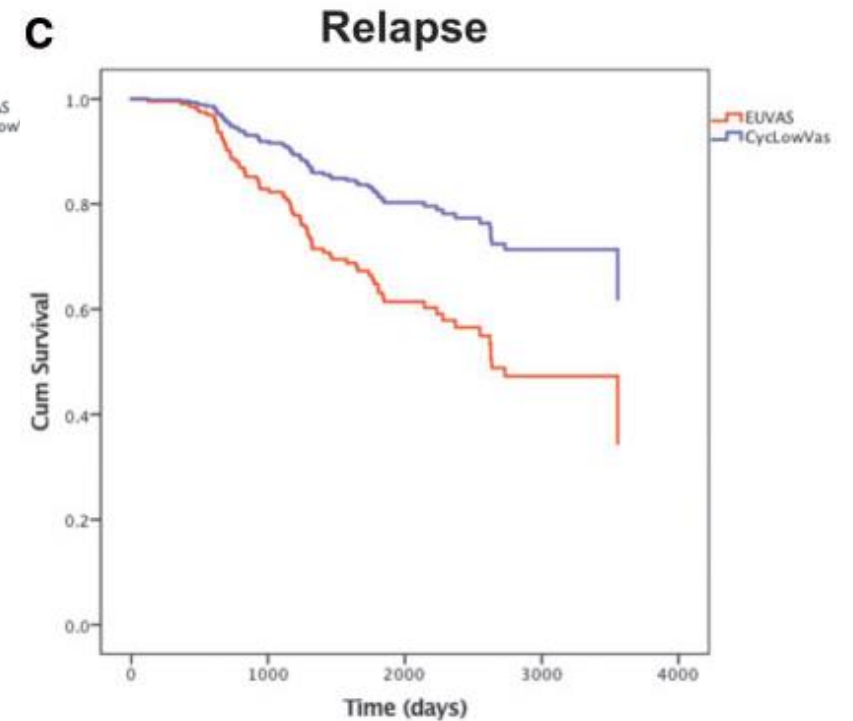
Σύγκριση CycLowVas με CYCAZAREM/CYCLOPS/MEPEX



**HR 0.29 (95% CI 0.125–0.675),
p=0.004**



**HR 0.20 (95% CI 0.06–0.65),
p=0.007**



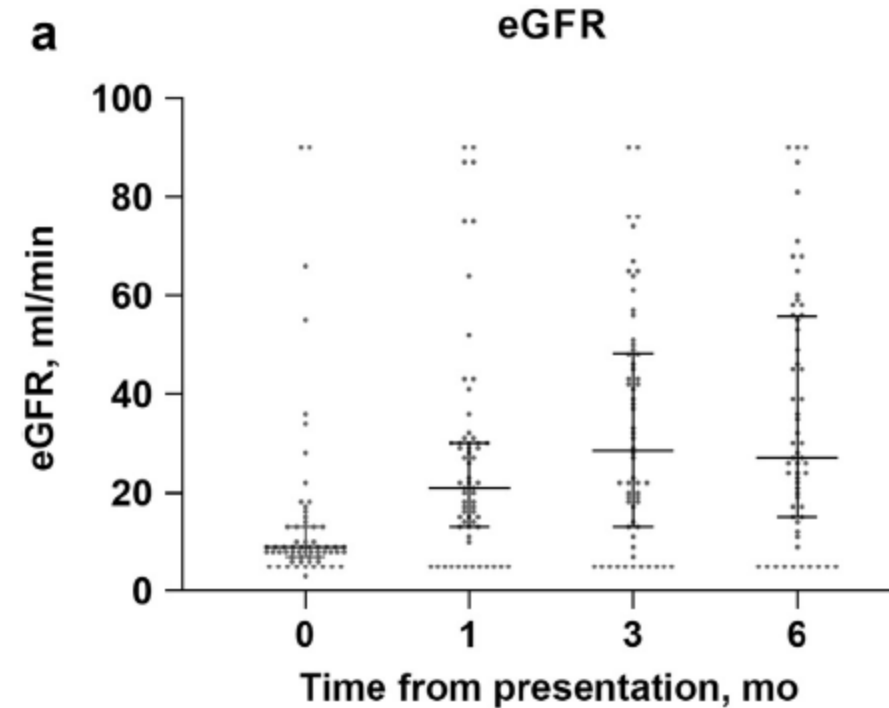
**HR 0.49 (95% CI 0.25–0.97),
p=0.04**

Gulati 2021

Table 1 | Treatment protocol

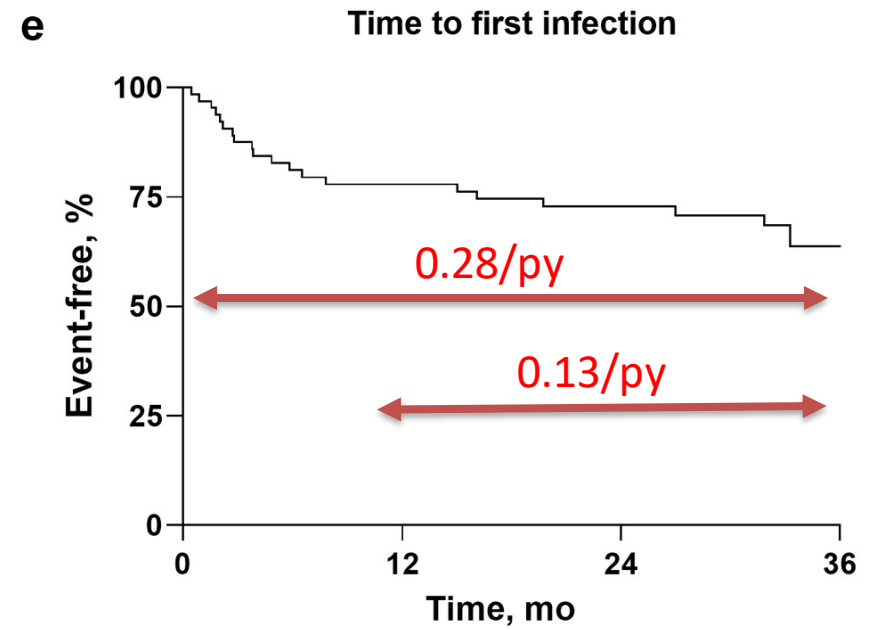
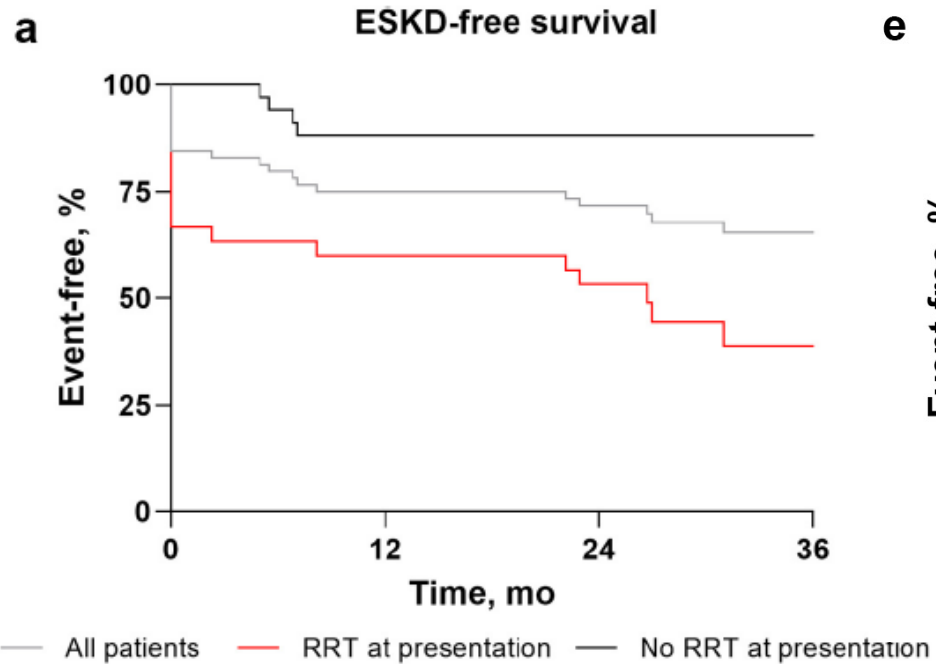
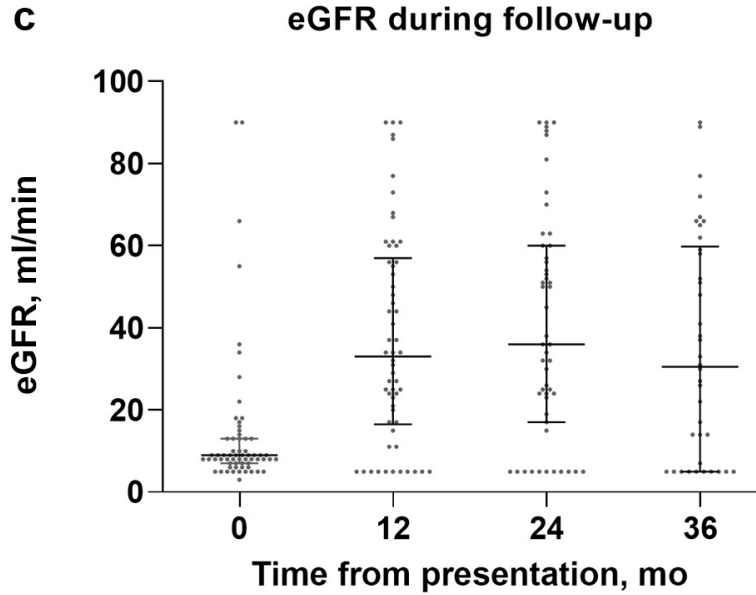
Variable	Agent	Dose
Plasma exchange		
Commencing day 0 or 36 h after cytotoxic therapy	Against 4.5% or 5% HAS (or FFP if risk of bleeding)	Daily exchange $\times 7$; 60 ml/kg (max, 4 L)
Cytotoxic		
Day 0	l.v. cyclophosphamide	10 mg/kg (max, 750 mg)
Day 7	l.v. rituximab ^a	1 g
Week 2	l.v. cyclophosphamide	10 mg/kg (max, 750 mg)
	l.v. rituximab	1 g
Weeks 4, 6, 8, and 10	l.v. cyclophosphamide	500 mg
Glucocorticoid taper		
Week 1	Oral prednisolone	1 mg/kg per day (max, 60 mg/d) ^b
Week 12		12.5 mg/d
Maintenance		
From week 12	Azathioprine MMF	2 mg/kg per day 0.5–1 g daily if intolerant

Baseline	RTX+CYC+GC (N=64)
Διάμεση Ηλικία	66
Anti-PR-3/MPO (%)	48/52
GFR ml/min	9
Αιμοκάθαρση	47%
DAH	52%



Στους ασθενείς που χρειάστηκαν αιμοκάθαρση, η νεφρική λειτουργία επανήλθε στο 67%, από τους οποίους στο 80% εντός του 1^{ου} μήνα

Μακροχρόνιες εκβάσεις

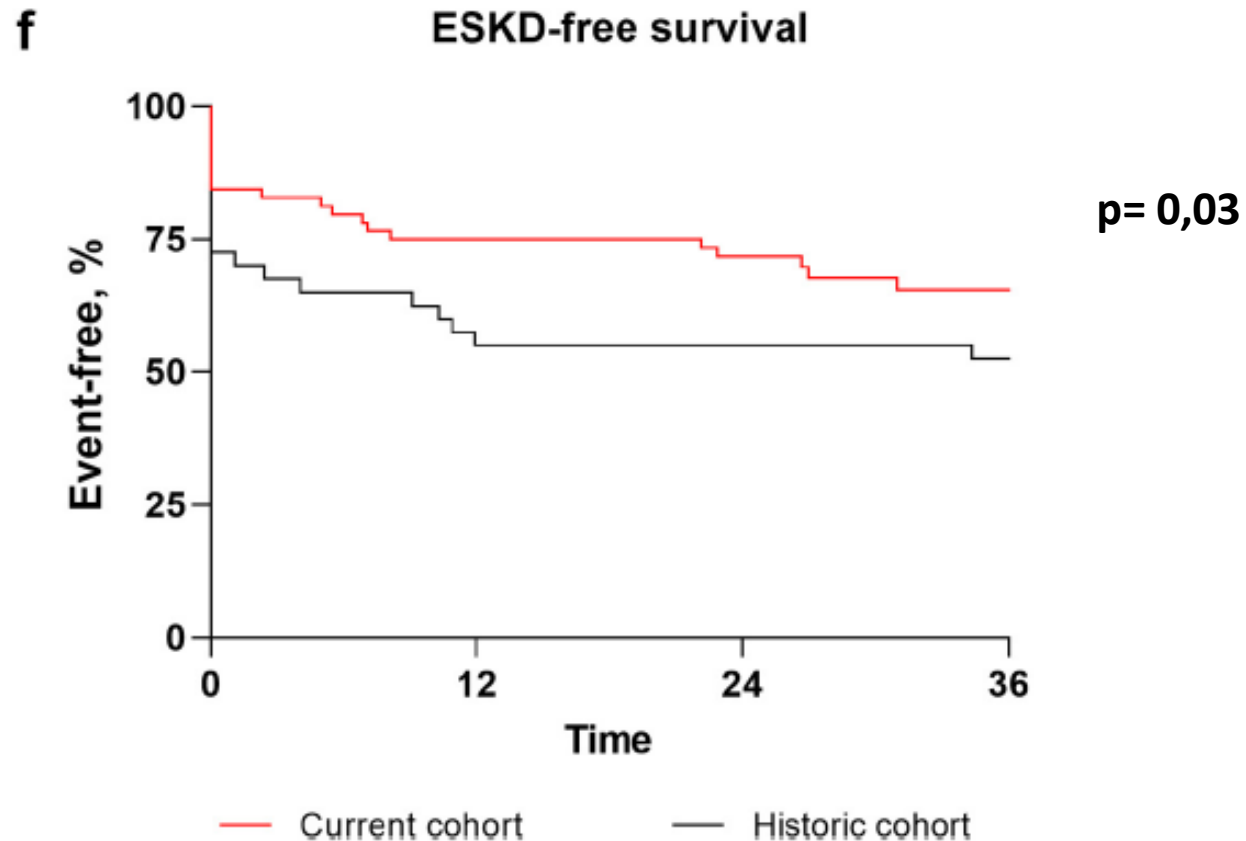


- Ζετής επιβίωση ασθενούς: 85%

Παράγοντες κινδύνου λοίμωξης:

- Μεγαλύτερη ηλικία
- Προϋπάρχουσα πνευμονοπάθεια

Σύγκριση με αντιστοιχισμένους ασθενείς από ιστορική κοόρτη που έλαβε CYC+PLEX



Συμπεράσματα: Συνδυασμός RTX+CYC στις AAV

- Ένα ποσοστό ασθενών με AAV παρουσιάζονται με απειλητική νόσο για το νεφρό ή τη ζωή
- Υπάρχει ανάγκη ταχείας επίτευξης ύφεσης και επαναφοράς της νεφρικής λειτουργίας
- Τα προτεινόμενα σχήματα συνδυασμού RTX+CYC±PLEX
 - Δεν έχουν ελεγχθεί με comparator το SOC
 - Ωστόσο, φαίνεται ότι έχουν ταχεία αποτελεσματικότητα, **ιδίως στην RPGN**, χωρίς ιδιαίτερη αύξηση των λοιμώξεων & θανάτων σε σχέση με το SOC (**προσοχή σε πνευμονική νόσο**)
 - Τα σχήματα φαίνεται ότι στοχεύουν στη μείωση των GC με την προσθήκη CYC σε χαμηλότερες από τις τυπικές δοσολογίες
 - Υπάρχει λογική:
 - Άμεση καταστολή των λοιπών effectors, π.χ. ουδετεροφίλων, μονοκυττάρων, πλασματοκυττάρων
 - Ευαισθητοποίηση των B-κυττάρων στην CYC από το RTX (παρατεταμένη καταστολή των ANCA-κλώνων και ύφεση;)

Συνδυαστικές Θεραπείες σε SSc

Φαρμακευτική αγωγή

Θεραπείες

- Γυναίκα 43 ετών
- **Σοβαρή δύσπνοια στην ελάχιστη κόπωση, χρόνιος ξηρός βήχας**
- ΑΑ: Συστηματικό σκληρόδερμα χωρίς σκληρόδερμα- διάγνωση 2015
 - Συμπτώματα: φ. Raynaud από 2010, διάμεση πνευμονική νόσος
- Κάπνισμα: ποτέ

Περίοδος	Φάρμακο
7/2015-5/2016	MMF
5/2016-12/2017	AZA
6/2018-12/2019	MMF
1/2020-12/2020	12 ώσεις CYC iv
3/2021-σήμερα	MMF 2gr/D
2015-σήμερα	PRZ tb 5mg/D

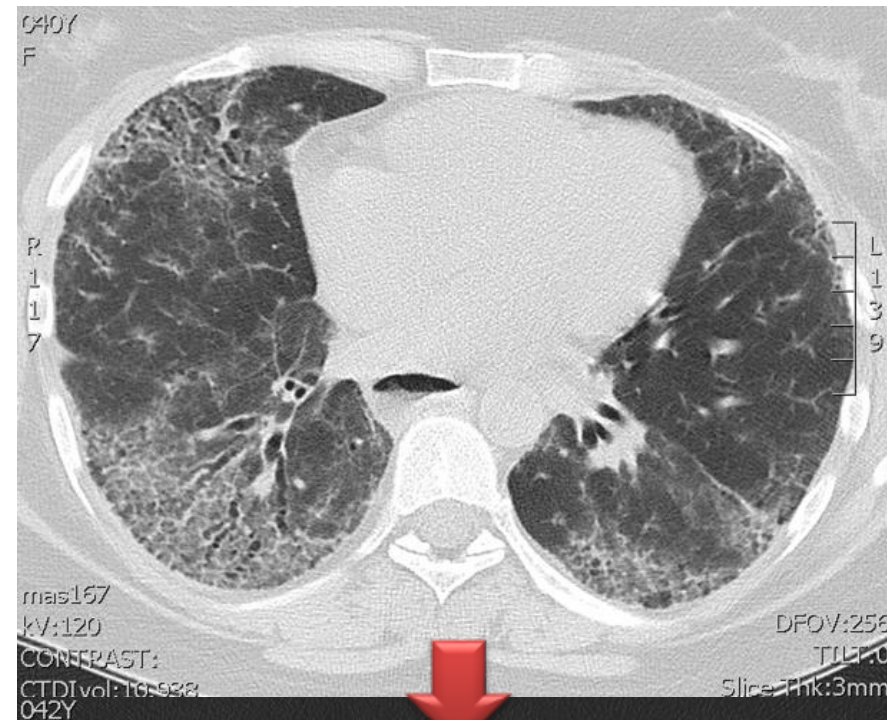
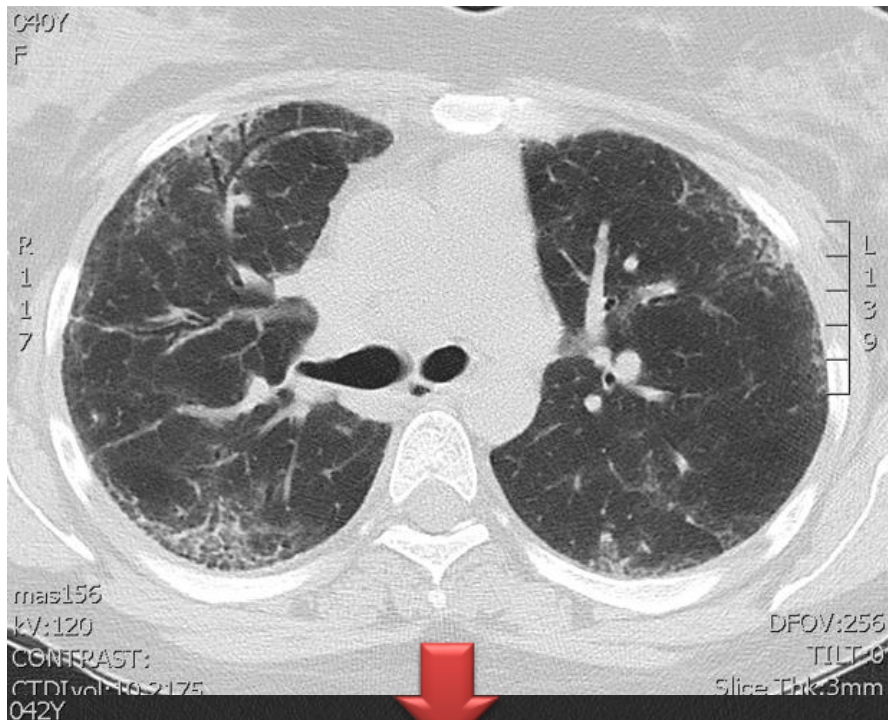
Α/α θώρακος



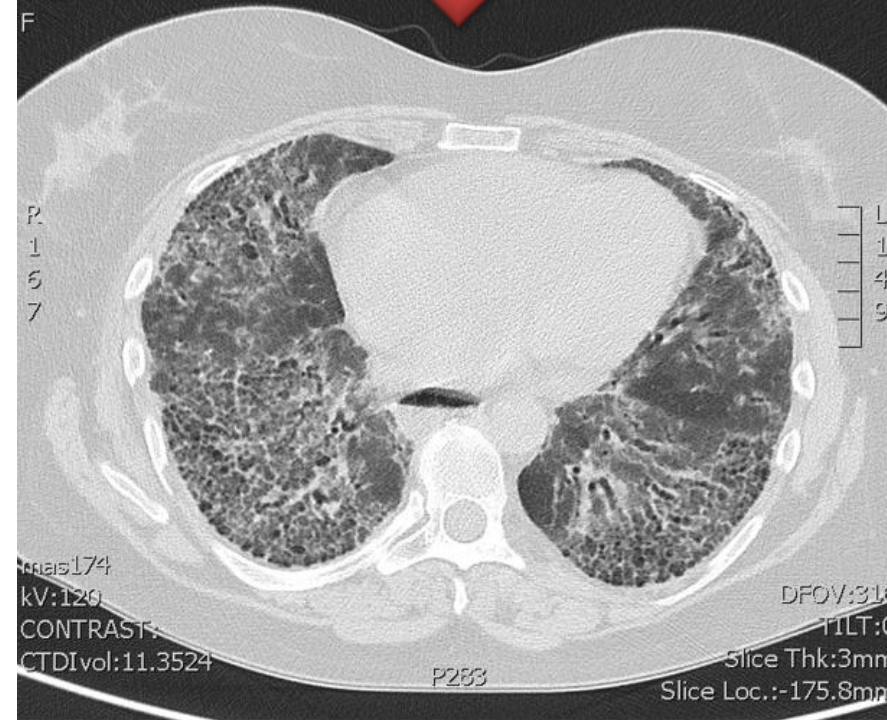
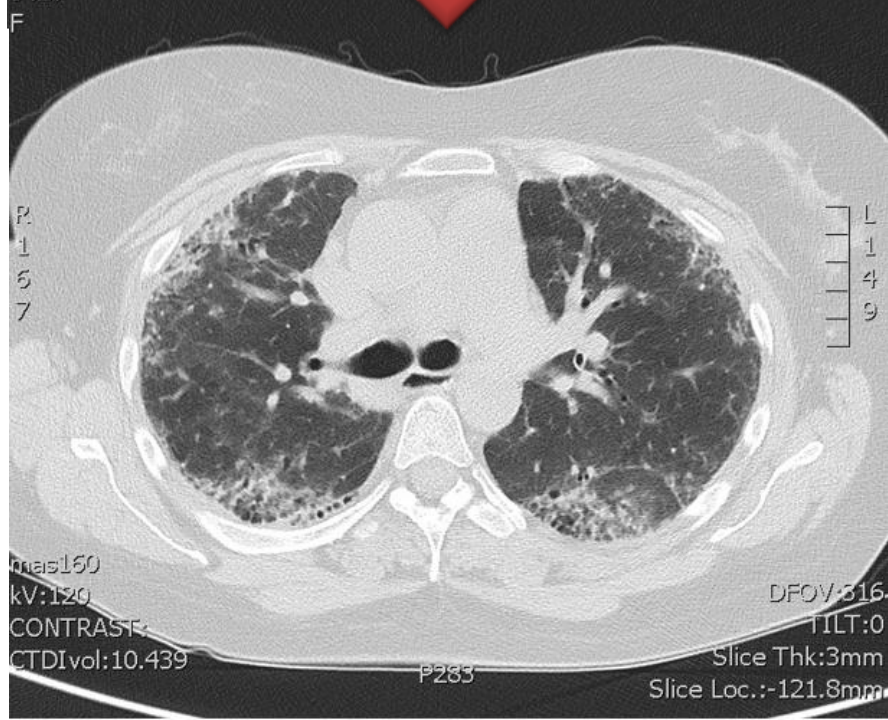
Λειτουργικές δοκιμασίες

- **FVC: 57,5%**
- FEV1: 58,4%
- MMEF 75/25: 54,1%
- **DLCO: 38,04%**

2018



2021



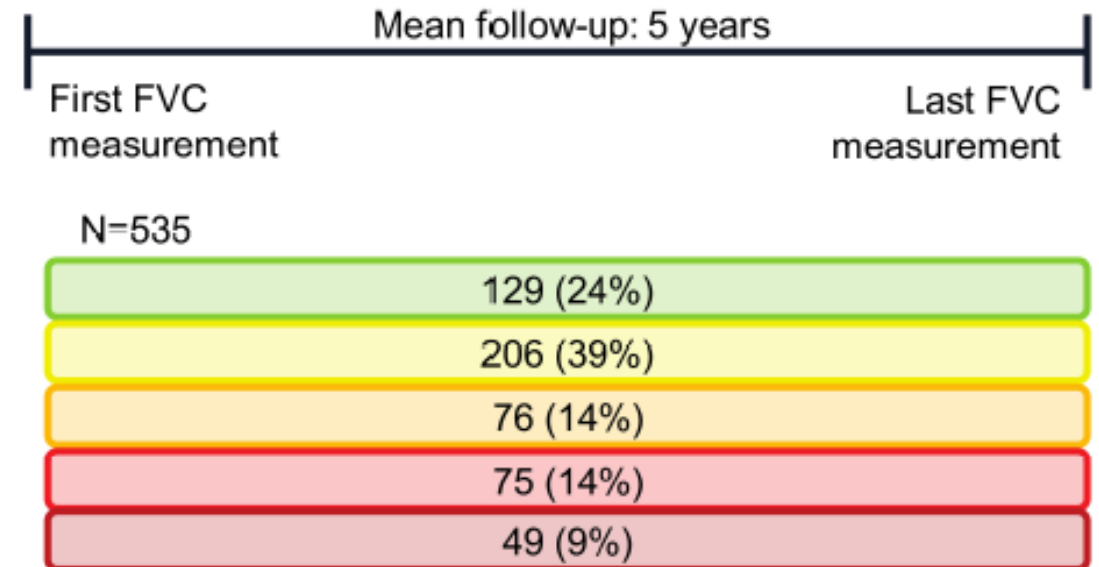
Πνευμονική προσβολή στο SSc (EUSTAR)

% Ασθενείς με	dcSSc	lcSSc	Σύνολο
Δύσπνοια	40,5%	32,2%	35,3%
ILD (HRCT)	64,1%	43,5%	51,9%
Περιοριστική νόσος (PFTs)	45,9%	23,3%	32%

Systemic sclerosis

CLINICAL SCIENCE

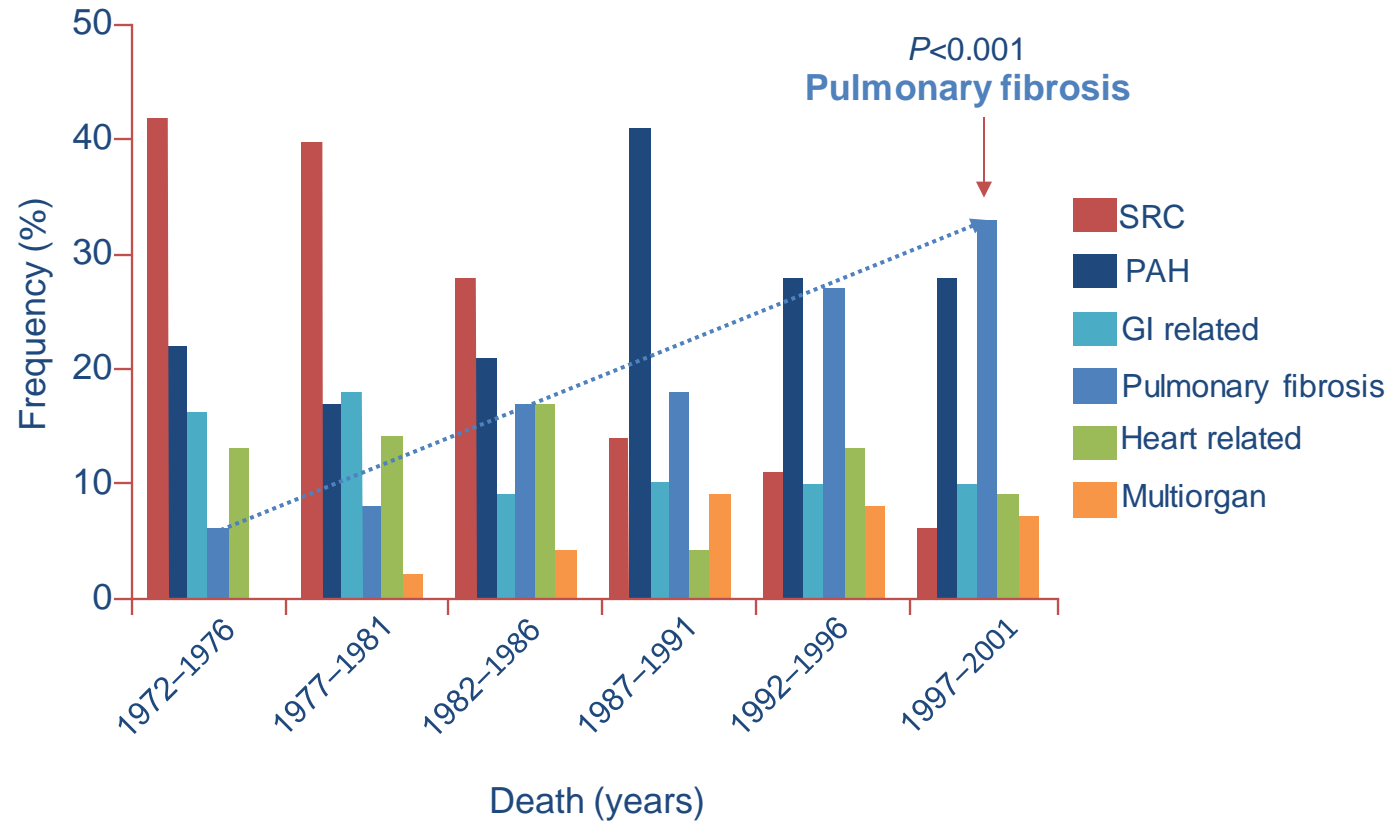
Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database



■ FVC improvement ■ Moderate decline ■ Major decline
■ Stable FVC ■ Significant decline

Η διάμεση νόσος αποτελεί κορυφαία αιτία θανάτου στο SSc

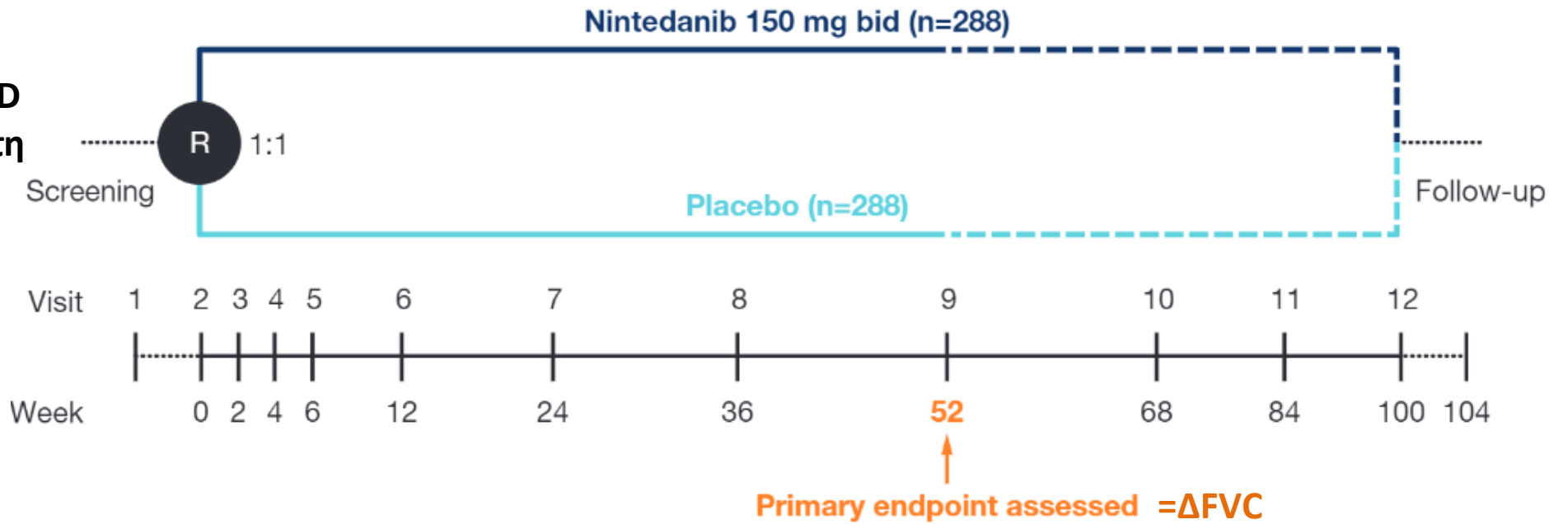
Θάνατοι σχετιζόμενοι με το SSc



ORIGINAL ARTICLE

Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease

Ασθενείς με SSc και ILD
(10% του πνεύμονα στη
HRCT)

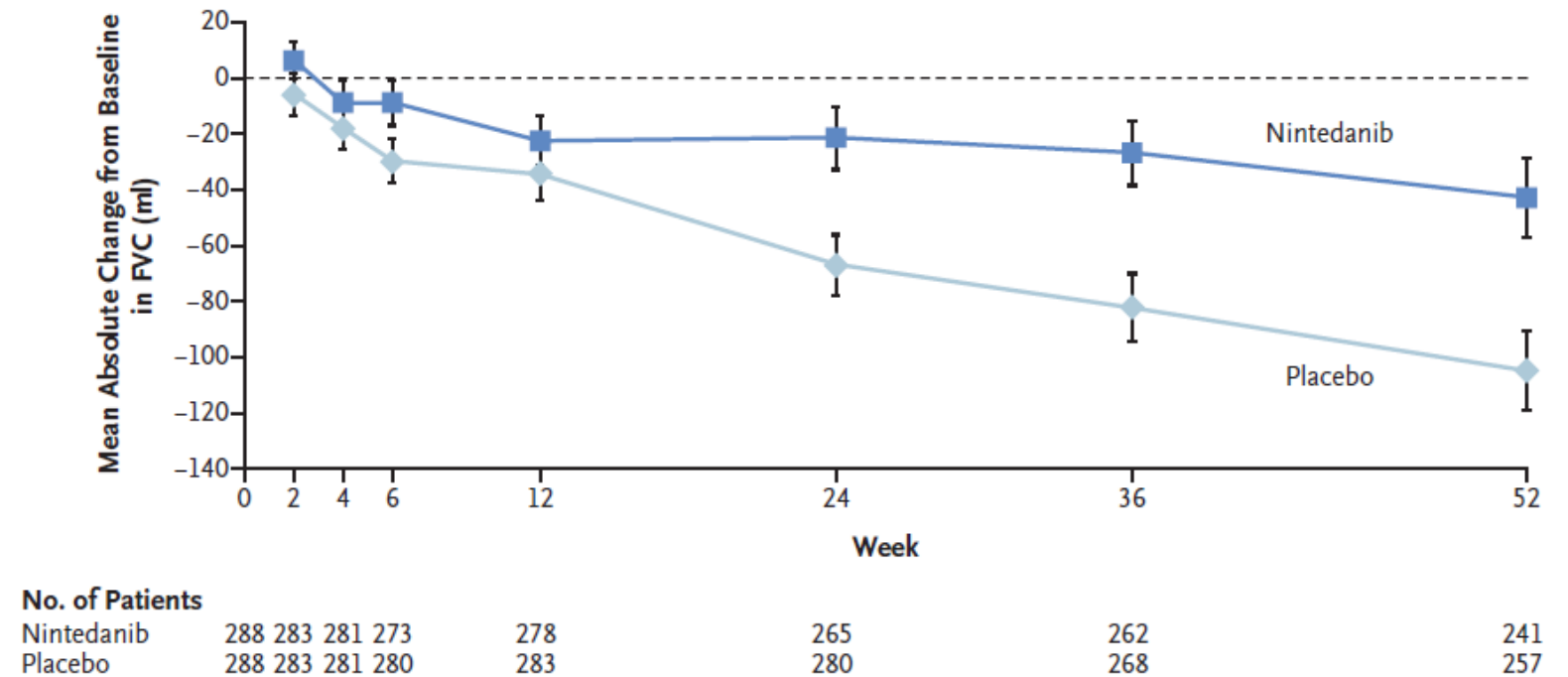
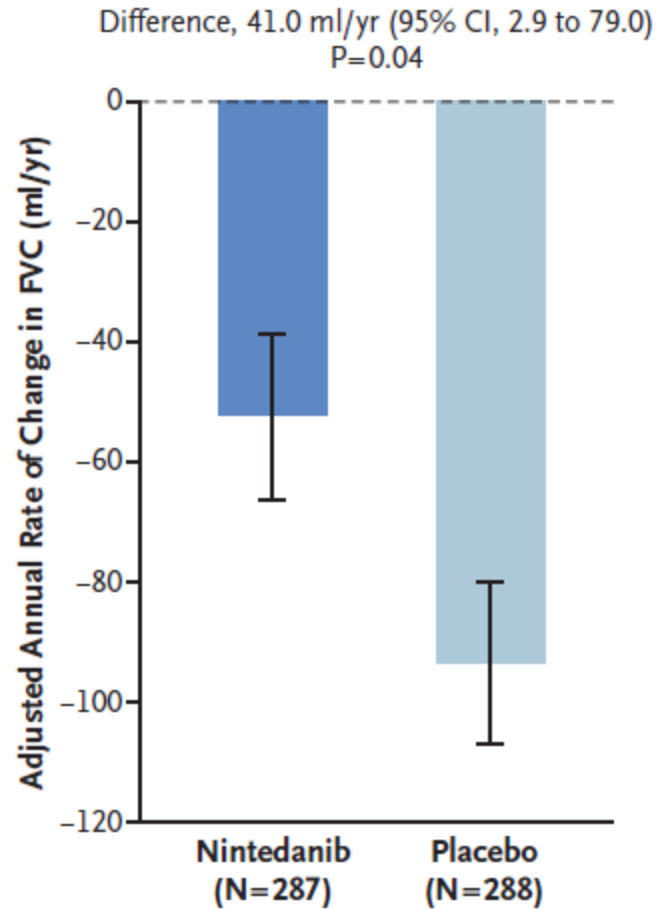


Baseline Characteristics

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*

Characteristic	Nintedanib (N=288)	Placebo (N=288)
Female sex — no. (%)	221 (76.7)	212 (73.6)
Age — yr	54.6±11.8	53.4±12.6
Diffuse cutaneous systemic sclerosis — no. (%)	153 (53.1)	146 (50.7)
Extent of fibrosis of the lungs on high-resolution CT — %	36.8±21.8	35.2±20.7
FVC — ml	2459±736	2541±816
FVC — % of predicted value	72.4±16.8	72.7±16.6
DL _{CO} — % of predicted value†	52.9±15.1	53.2±15.1
Antitopoisomerase antibody positive — no. (%)‡	173 (60.1)	177 (61.5)
Receiving mycophenolate — no. (%)	139 (48.3)	140 (48.6)
Receiving methotrexate — no. (%)	23 (8.0)	15 (5.2)

Αποτελεσματικότητα Nintedanib στο συνολικό πληθυσμό



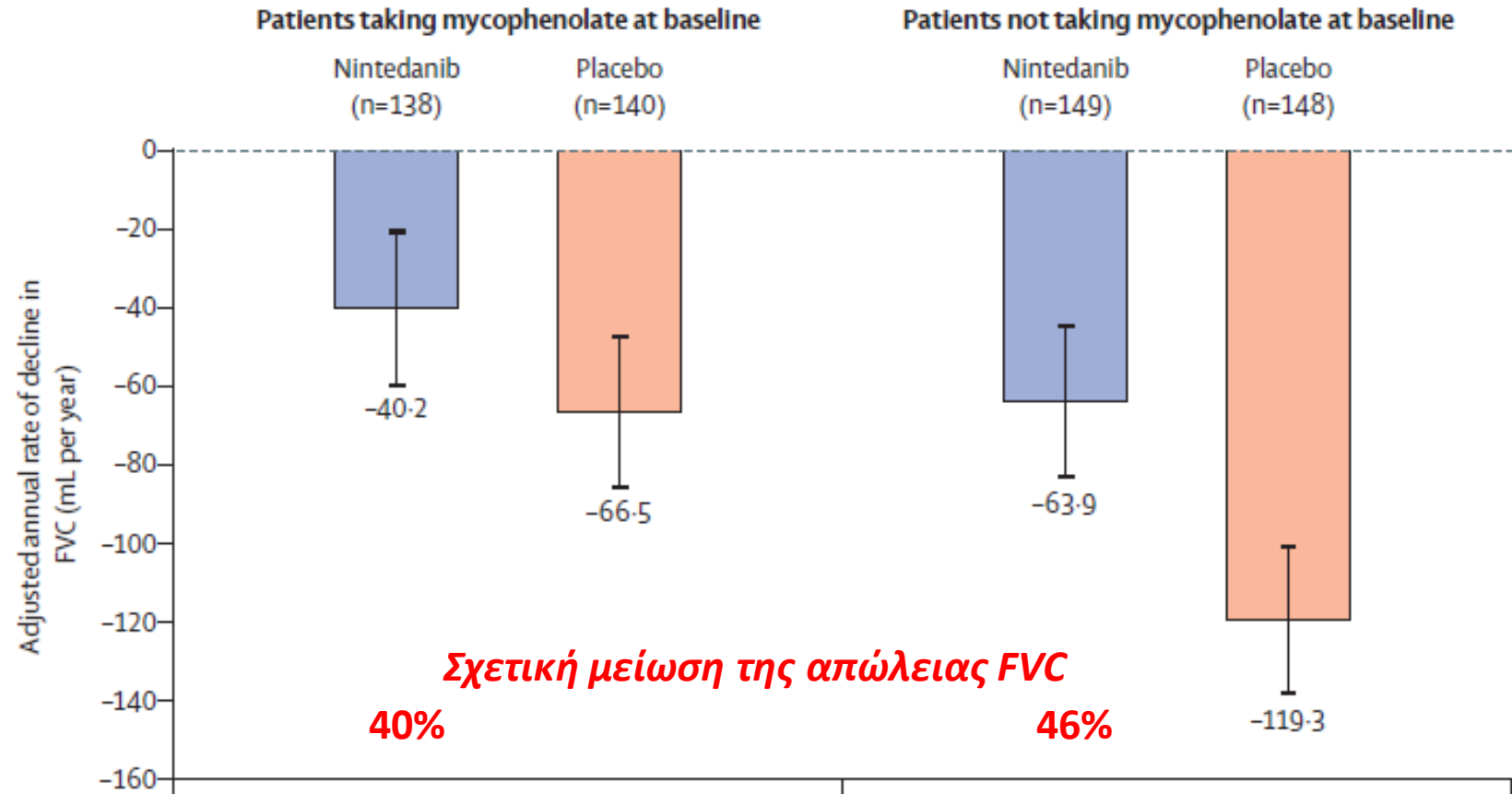
Αποτελεσματικότητα & Ασφάλεια του Nintedanib στο SSc με ή χωρίς MMF

	Patients taking mycophenolate at baseline		Patients not taking mycophenolate at baseline	
	Nintedanib (n=139)	Placebo (n=140)	Nintedanib (n=149)	Placebo (n=148)
Sex				
Female	102 (73%)	101 (72%)	119 (80%)	111 (75%)
Male	37 (27%)	39 (28%)	30 (20%)	37 (25%)
Age, years	52.6 (12.0)	51.5 (11.9)	56.5 (11.3)	55.1 (13.0)
Body-mass index, kg/m ²	26.9 (5.0)	26.2 (5.5)	25.1 (4.5)	25.4 (4.8)
Race*				
White	112 (81%)	108 (77%)	89 (60%)	78 (53%)
Asian	9 (6%)	19 (14%)	53 (36%)	62 (42%)
Diffuse cutaneous SSc	79 (57%)	74 (53%)	74 (50%)	72 (49%)
Years since onset of first non-Raynaud's symptom	3.4 (0.9-6.9)	3.5 (1.0-7.0)	3.4 (0.3-7.1)	3.3 (0.4-7.2)
Extent of fibrotic ILD on high-resolution CT, %	37.9 (22.4)	35.8 (20.9)	35.8 (21.2)	34.7 (20.6)
FVC				
mL	2496 (724)	2581 (813)	2423 (748)	2503 (819)
% predicted	70.4 (15.6)	71.1 (16.5)	74.2 (17.7)	74.2 (16.6)
Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, % predicted†	50.8 (13.7)	52.6 (14.6)	54.8 (16.1)	53.8 (15.5)
Anti-topoisomerase I antibody positive	88 (63%)	84 (60%)	89 (60%)	89 (60%)
mRSS	12.5 (9.4)	11.3 (8.3)	10.3 (8.9)	10.5 (9.2)



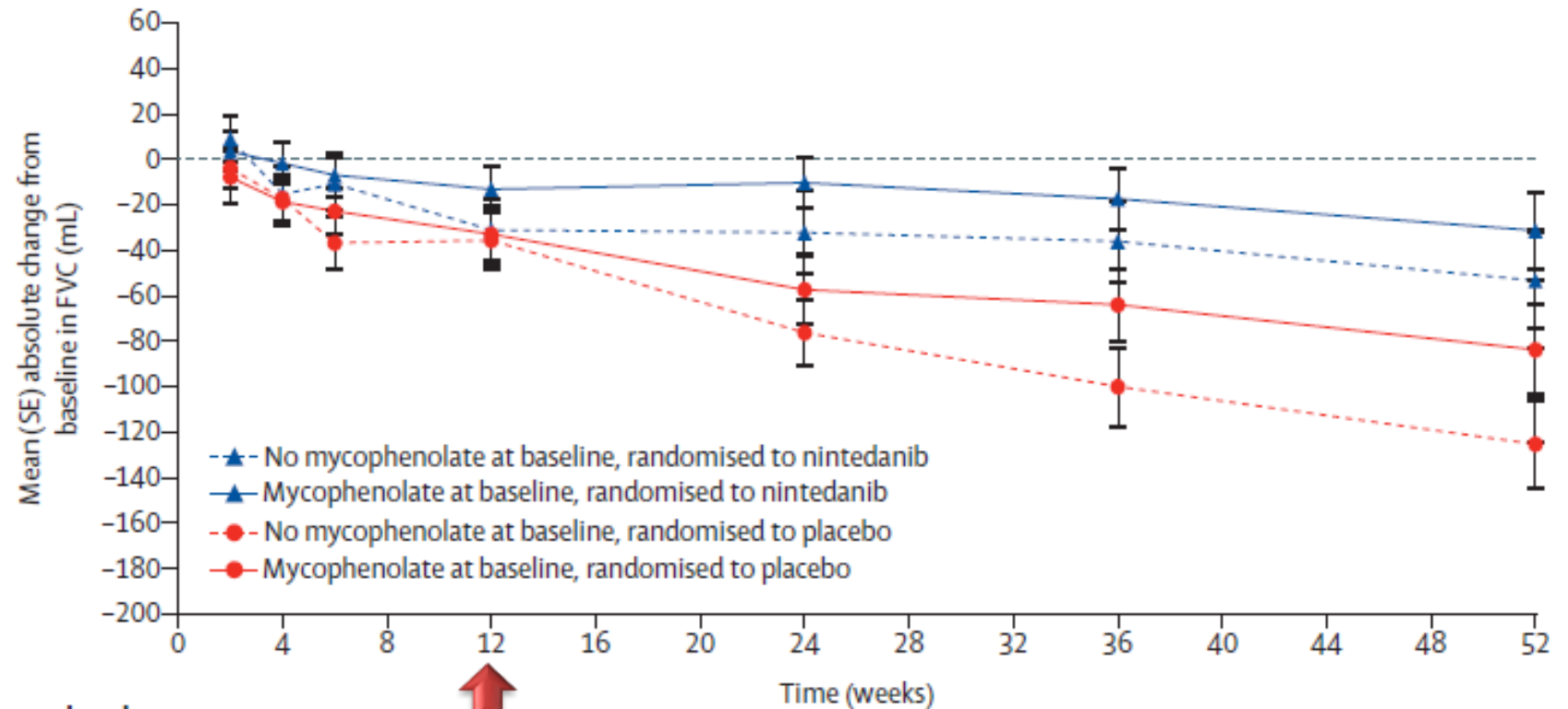
Highland KV et al. Lancet Respir Med 2021;9: 96–106

Πρωτογενές καταληκτικό σημείο



Difference in treatment effect between patients who were taking and not taking mycophenolate use at baseline: 29.1 mL (95% CI -46.8 to 105.0).

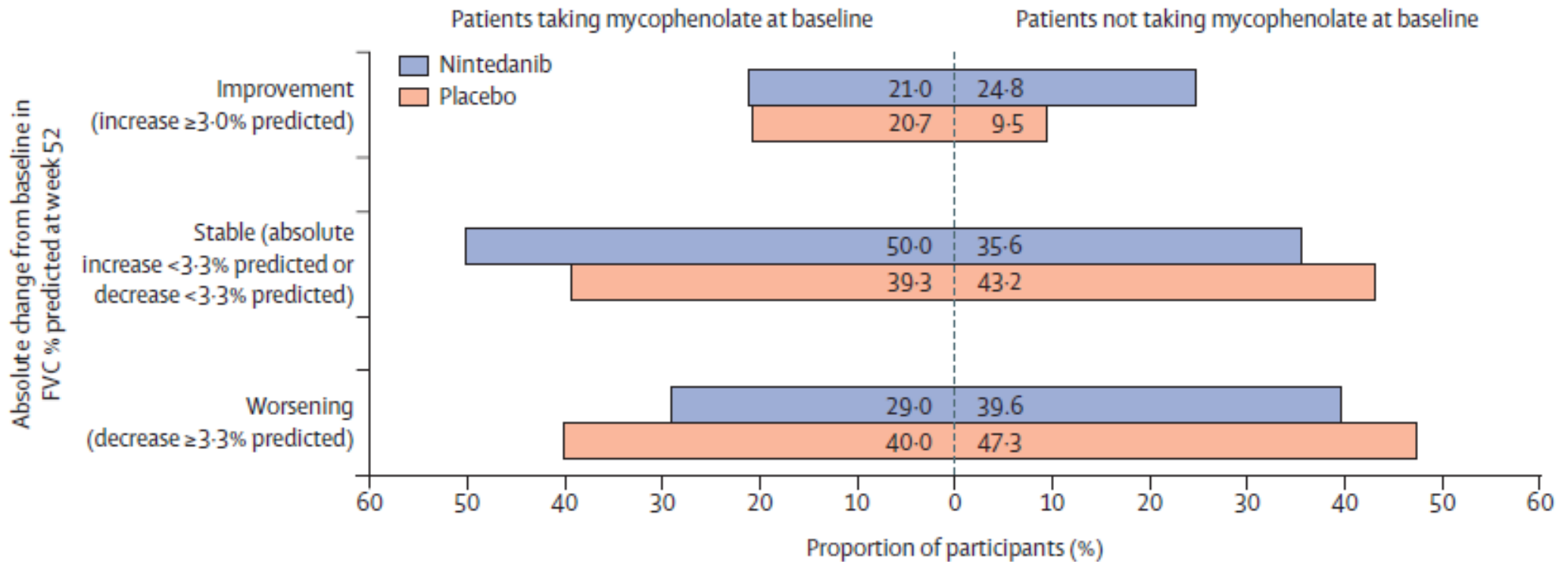
Απώλεια FVC ως τις 52 εβδομάδες



Number of participants analysed

Nintedanib group, mycophenolate at baseline	138	134	131	135	129	128	116
Nintedanib group, no mycophenolate at baseline	145	147	142	143	136	134	125
Placebo group, mycophenolate at baseline	136	139	139	139	137	133	127
Placebo group, no mycophenolate at baseline	147	142	141	144	143	135	130

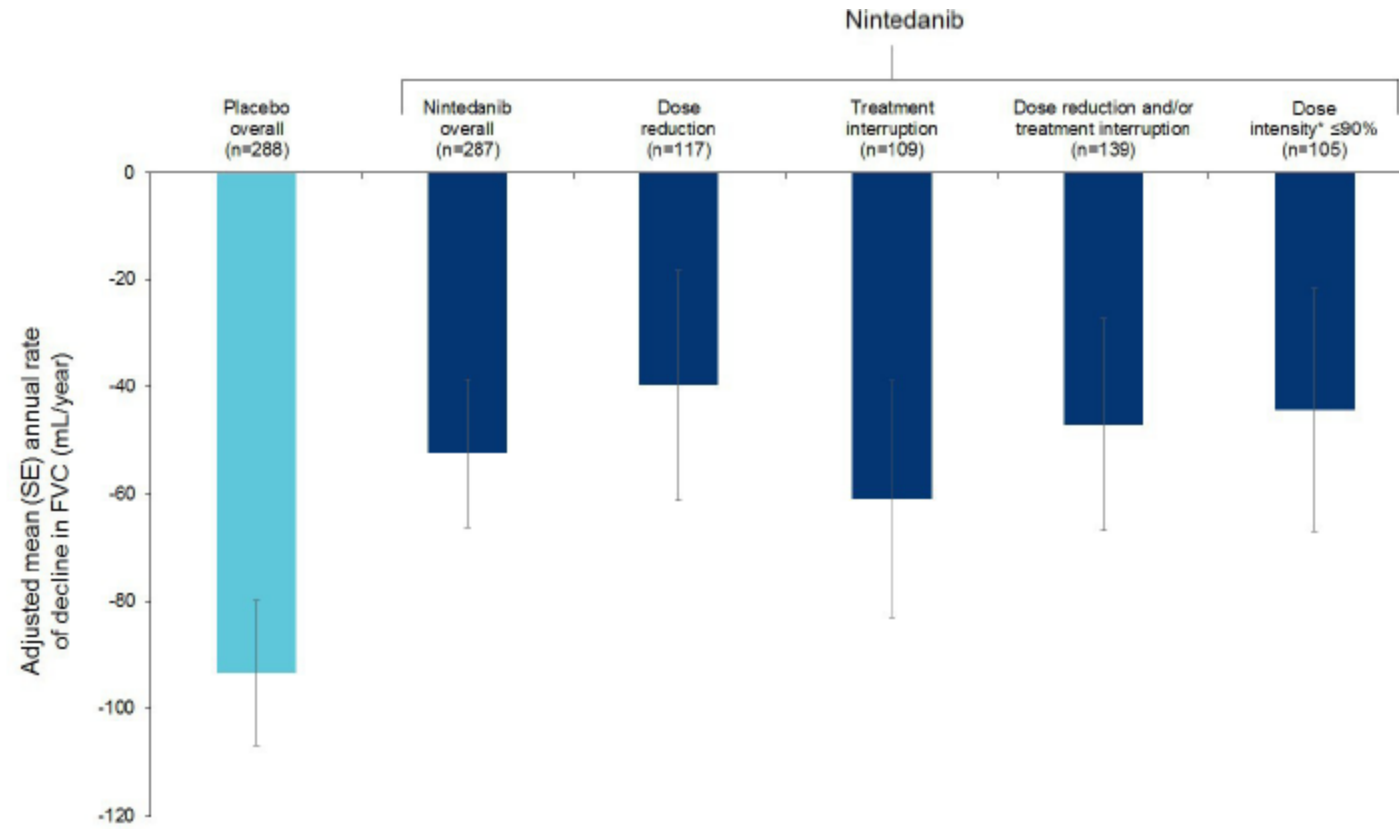
Κατανομή ασθενών με βάση την έκβαση ανά θεραπευτική ομάδα



Ανεπιθύμητες ενέργειες

	Patients taking mycophenolate at baseline		Patients not taking mycophenolate at baseline	
	Nintedanib (n=139)	Placebo (n=140)	Nintedanib (n=149)	Placebo (n=148)
Any adverse event*	136 (98%)	135 (96%)	147 (99%)	141 (95%)
Most frequent adverse events†				
Diarrhoea	106 (76%)	48 (34%)	112 (75%)	43 (29%)
Nausea	43 (31%)	23 (16%)	48 (32%)	16 (11%)
Skin ulcer	22 (16%)	23 (16%)	31 (21%)	27 (18%)
Vomiting	32 (23%)	17 (12%)	39 (26%)	13 (9%)
Cough	20 (14%)	33 (24%)	14 (9%)	19 (13%)
Nasopharyngitis	10 (7%)	22 (16%)	26 (17%)	27 (18%)
Upper respiratory tract infection	19 (14%)	25 (18%)	14 (9%)	10 (7%)
Abdominal pain	14 (10%)	6 (4%)	19 (13%)	15 (10%)
Fatigue	19 (14%)	14 (10%)	12 (8%)	6 (4%)
Headache	16 (12%)	15 (11%)	11 (7%)	9 (6%)
Urinary tract infection	16 (12%)	11 (8%)	8 (5%)	12 (8%)
Weight decreased	10 (7%)	4 (3%)	24 (16%)	8 (5%)
Decreased appetite	14 (10%)	10 (7%)	13 (9%)	2 (1%)
Severe adverse event	28 (20%)	18 (13%)	24 (16%)	18 (12%)
Serious adverse event	36 (26%)	22 (16%)	33 (22%)	40 (27%)
Fatal adverse event	3 (2%)	2 (1%)	2 (1%)	2 (1%)
Adverse event leading to treatment discontinuation	15 (11%)	9 (6%)	31 (21%)	16 (11%)

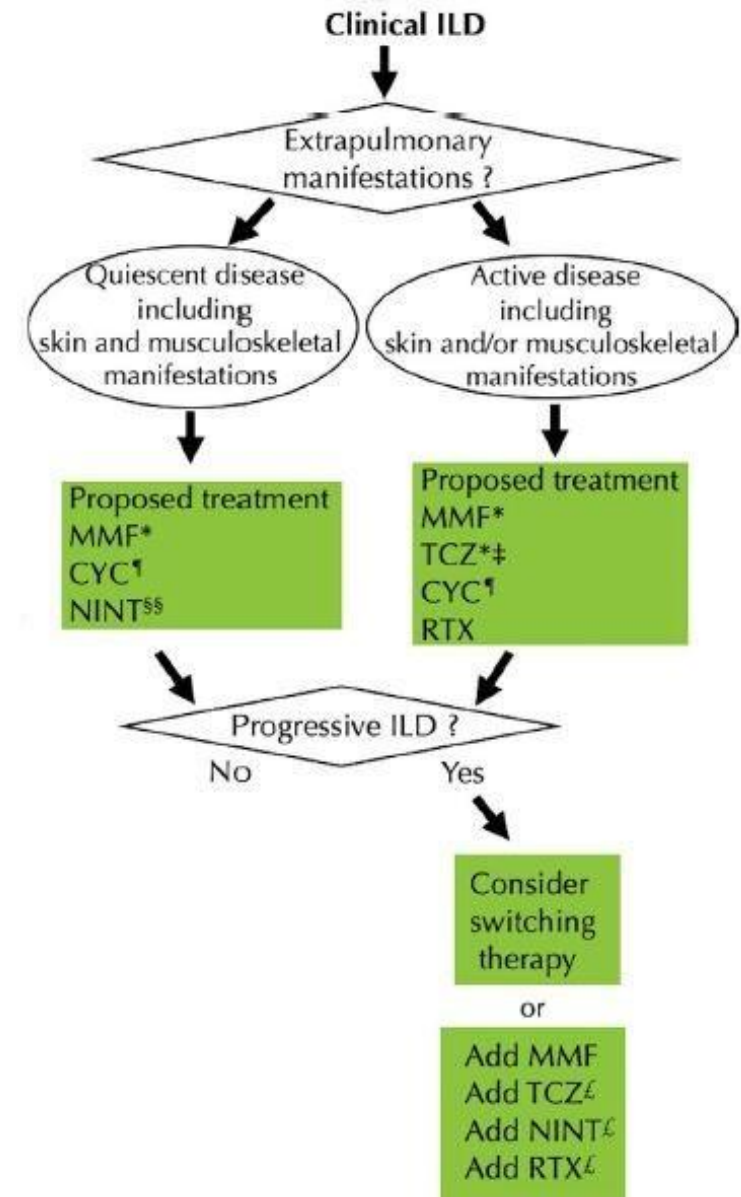
Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς που μείωσαν ή διέκοψαν το φάρμακο



*Dose intensity was defined as the amount of drug administered divided by the amount of drug that would have been received if the 150 mg bid dose had been administered over the 52-week treatment period, or until permanent treatment discontinuation.

Συμπεράσματα: Συνδυασμός Nintedanib+MMF στο SSc

- Στα πλαίσια RCT, ο συνδυασμός MMF+Nintedanib έδειξε
 - Όφελος στην πνευμονική προσβολή
 - Προφίλ ασφάλειας συμβατό με αυτό του Nintedanib σε άλλες μελέτες
- Δεν υπάρχουν δεδομένα για το όφελος συνδυασμού φαρμάκων εξαρχής ή την ιεράρχηση των προωθημένων θεραπειών περιλαμβανομένων TCZ, RTX



Vonk MC et al, *Autoimmun Rev.* 2021 Dec;20(12):102978

Khanna D et al. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Jan;74(1):13-27

Συνδυασμός Belimumab και CYC ή MMF στο ΣΕΛ

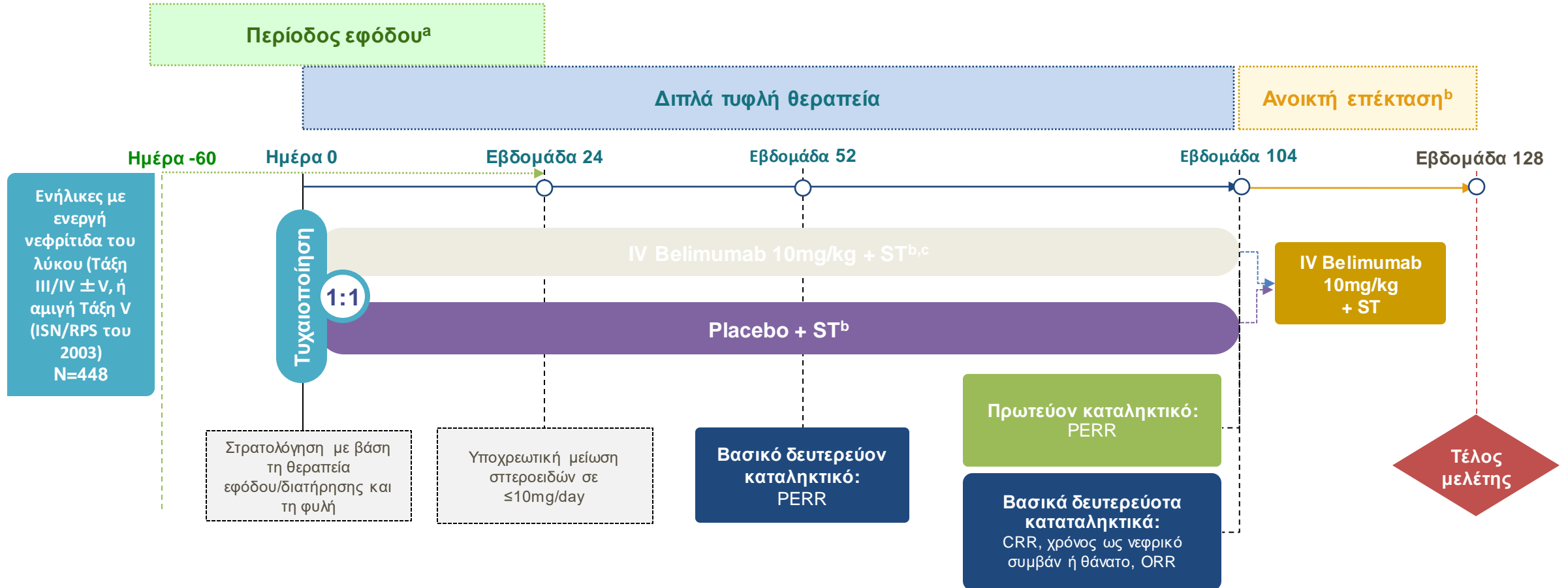
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

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.

BLISS-LN Σχεδιασμός μελέτης



^aStandard therapy= induction with HDCS+CYC followed by LDCS+AZA OR induction with HDCS+MMF followed by LDCS+MMF; ^bPatients who receive treatment with study agent through Week 100 and complete Week 104 assessments in the double-blind period may enter into a 6-month open-label extension; ^cDays 0, 14, 28, and then every 28 days thereafter through 100 weeks, with a final evaluation for the double-blind treatment period at 104 weeks
 AZA= azathioprine; CRR= complete renal response; CYC= cyclophosphamide; HDCS= high dose corticosteroids; LN= lupus nephritis; LDCS= low dose corticosteroids; MMF= mycophenolate mofetil; ORR= ordinal renal response; PERR= primary efficacy renal response; ST= standard therapy

Συνήθης θεραπεία εφόδου και διατήρησης

Κυκλοφωσφαμίδη και Αζαθειοπρίνη

Έφοδος:

- 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

Έφοδος και συντήρηση:

- MMF 1-3g/ημέρα από το στόμα
- >3g/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
- IV MMF απαγορεύτηκε

^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

Πρωτεύον και βασικά 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**

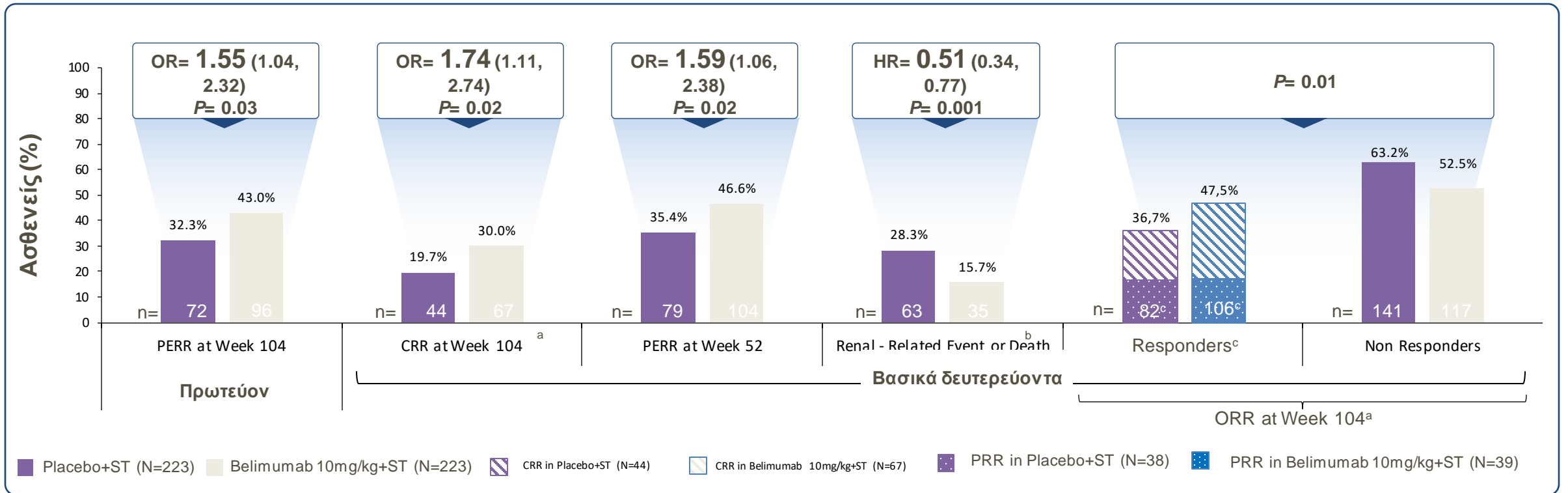
^aRenal-related event is defined at any one of the following: end stage renal disease, doubling of serum creatinine, renal worsening from Baseline (increased proteinuria [reproducible increase in uPCR to $>1\text{g}$ if baseline value was $<0.2\text{g}$, to $>2\text{g}$ if baseline value was $0.2\text{-}1\text{g}$, 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

Χαρακτηριστικά ασθενών κατά την ένταξη

	Εικονικό φάρμακο + ST (N=223)	Belimumab 10mg/kg + ST (N=223)	Σύνολο (N=446)
Φύλο, n (%)			
Γυναίκες	196 (87.9)	197 (88.3)	393 (88.1)
Ηλικία (έτη)			
Μέση τιμή (SD)	33.1 (10.64)	33.7 (10.74)	33.4 (10.68)
Διάρκεια νόσου (έτη)^a			
Μέση τιμή (SD)	5.14 (5.8)	5.49 (6.4)	5.32 (6.1)
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)
Λόγος πρωτεΐνης ούρων - κρεατινίνης (g/g), n			
Μέση τιμή (SD)	3.5 (3.6)	3.2 (2.7)	3.4 (3.2)
Υπολογιζόμενη GFR (mL/min/1.73m²), 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)
Θεραπεία εφόδου/ συντήρησης			
CYC/AZA	59 (26.5)	59 (26.5)	118 (26.5)
MMF	164 (73.5)	164 (73.5)	328 (73.5)

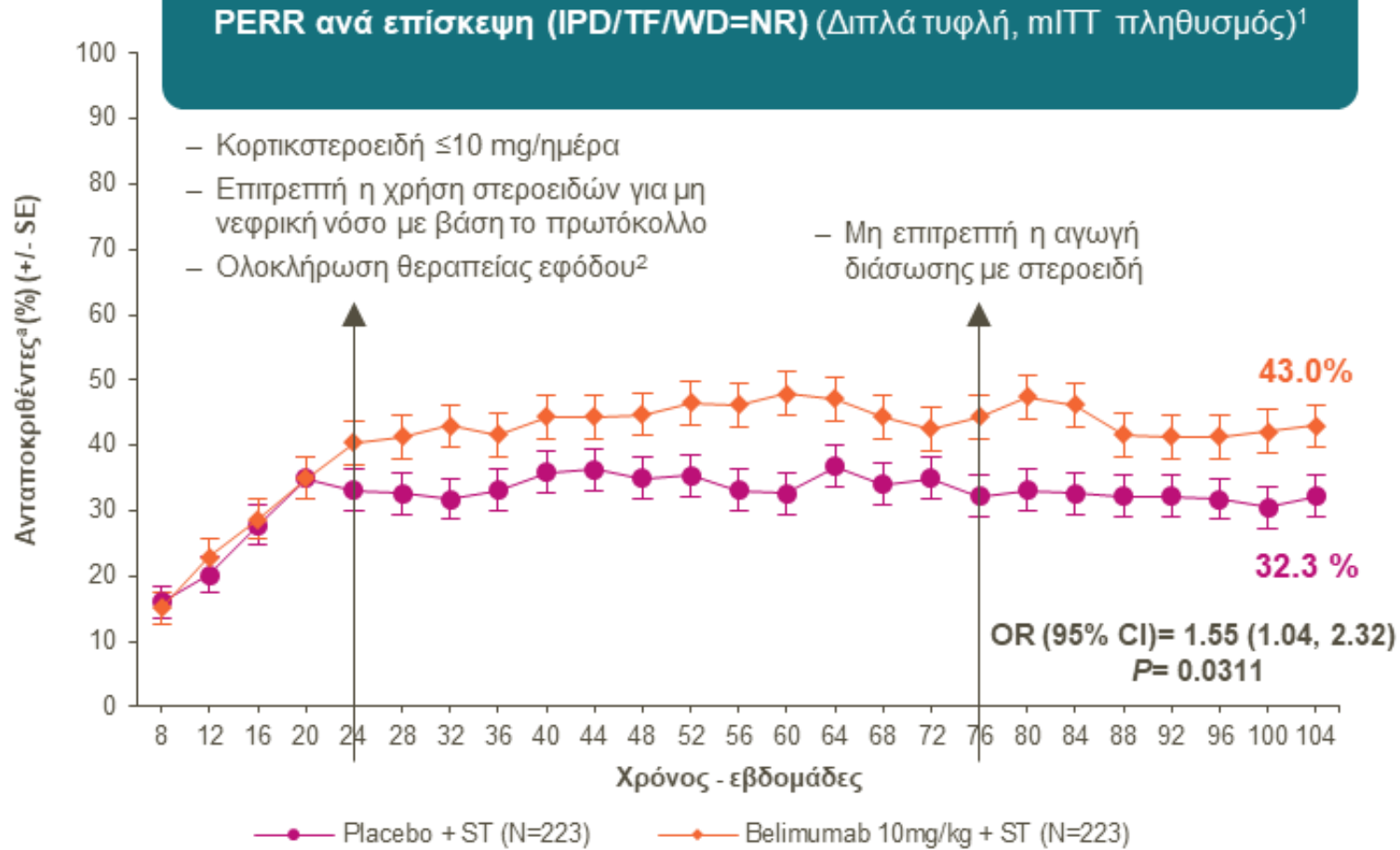
Αποτελέσματα



^aStudy Withdrawal (WD), Treatment Failures (TF) and Investigational Product Discontinuation (IPD) imputed as non-responders. IPD/TF not related to renal disease/WD are censored in the time to event analysis. ^bEvents are defined as the first event experienced among the following: death, progression to end stage renal disease, doubling of serum creatinine from baseline, renal worsening, or renal-related treatment failure. Subjects who discontinue randomized treatment, withdraw from the study, or are lost to follow-up are censored on the date. Subjects who complete the 104-week treatment period are censored at the Week 104 visit. Time to event is defined as (event date - treatment start date + 1). ^cIn Belimumab group, 67 (30%) subjects showed CRR and 39 (17.5%) subjects showed PRR. In placebo group, 44 (19.7%) subjects showed CRR and 38 (17%) subjects showed PRR at Week 104

CRR= complete renal response; HR= hazard ratio; mITT= modified intention to treat; OR= odds ratio; ORR= ordinal renal response; PERR= primary efficacy renal response; ST= standard therapy

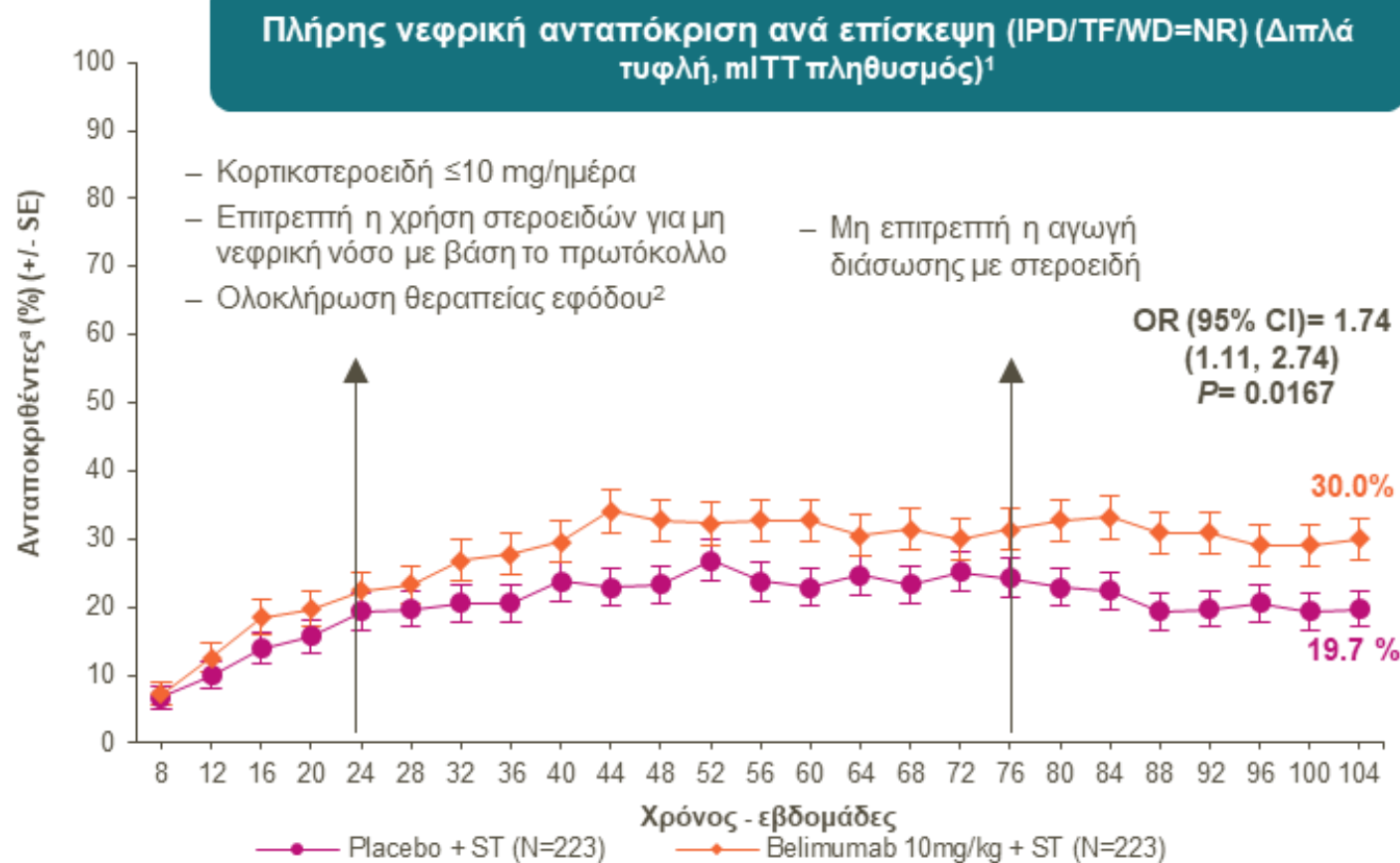
Επίτευξη PERR μέχρι την εβδομάδα 104



^aDefined by response at the Week 100 visit that was confirmed by a repeat measurement at the Week 104 visit. PERR = uPCR ≤0.7; and eGFR ≥60mL/min/1.73m² or no more than 20% below pre-flare value; and not a treatment failure (no rescue therapy)

CI= confidence interval; IPD= investigational product discontinuation; IV= intravenous; mITT= modified intention to treat; NR= non responders; OR= odds ratio; PERR= primary efficacy renal response; ST= standard therapy; TF= treatment failure; WD= withdrawn

Επίτευξη CRR μέχρι την εβδομάδα 104

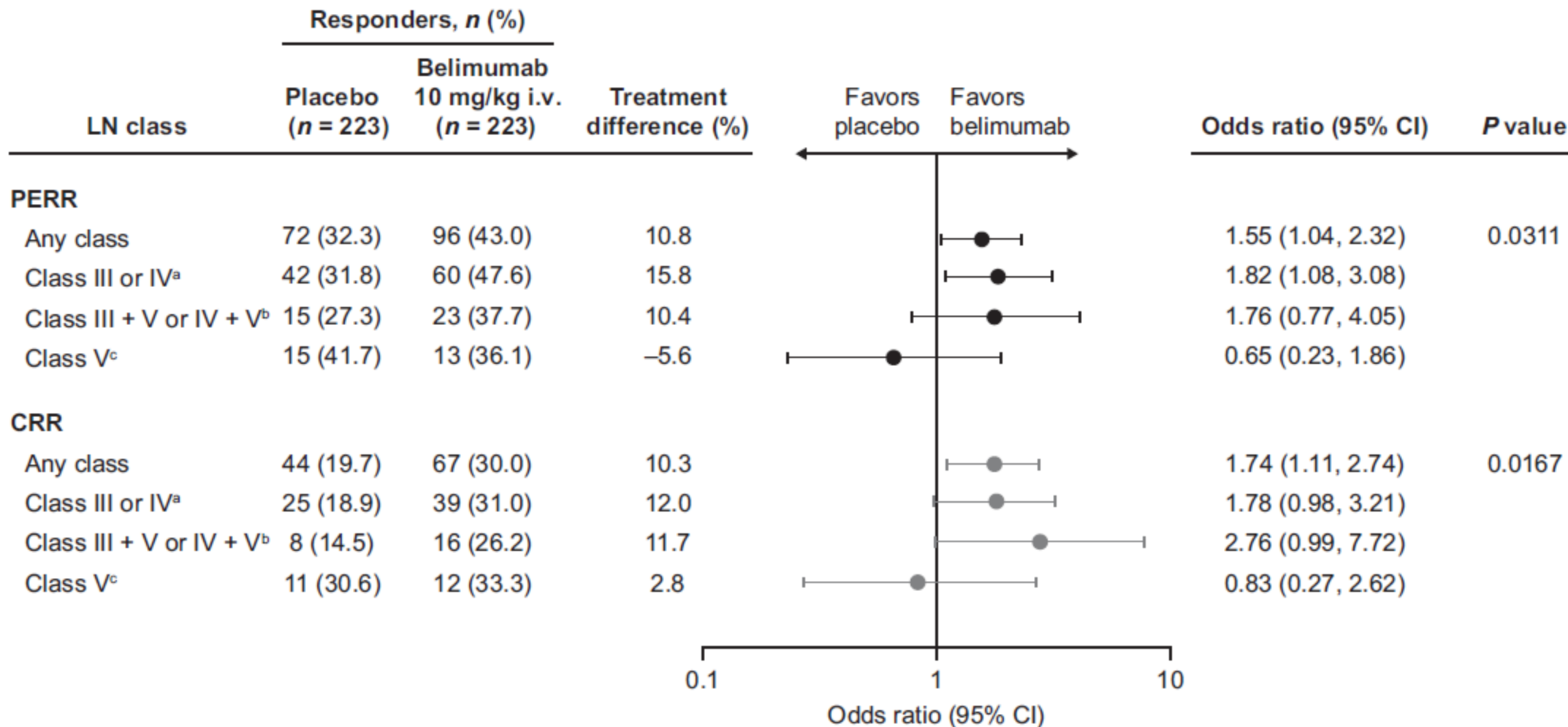


^aDefined by response at the Week 100 visit that was confirmed by a repeat measurement at the Week 104 visit. CRR = uPCR < 0.5; and eGFR is no more than 10% below the pre-flare value or ≥90 mL/min/1.73m² and not a treatment failure (no rescue therapy)

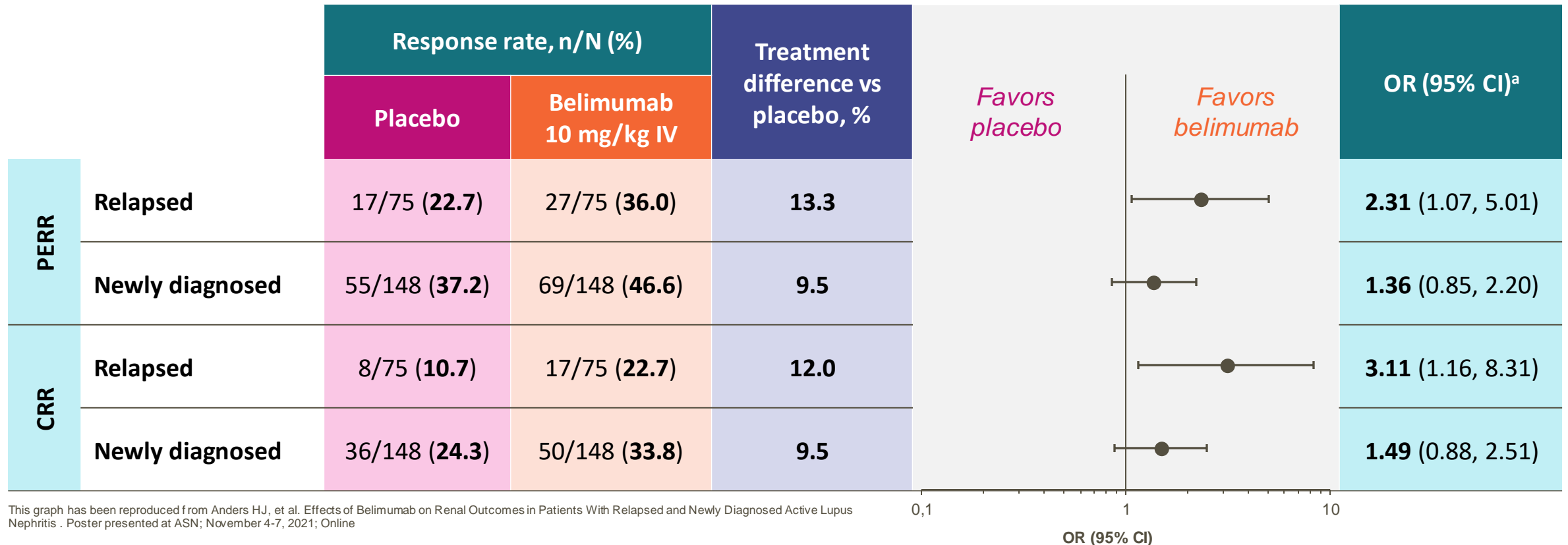
CI= confidence interval; CRR= complete renal response; HR= hazard ratio; IPD= investigational product discontinuation; mITT= modified intention to treat; NR= non responders; OR= odds ratio; PERR= primary efficacy renal response; ST= standard therapy; TF= treatment failure; WD= withdrawn

Furie R, et al. N Engl J Med. 2020 Sep 17;383(12):1117-1128

PERR & CRR την εβδ. 104 ανάλογα με την τάξη της νεφρίτιδας



PERR & CRR την εβδ. 104 σε νέα ή υποτροπιάσασα νεφρίτιδα



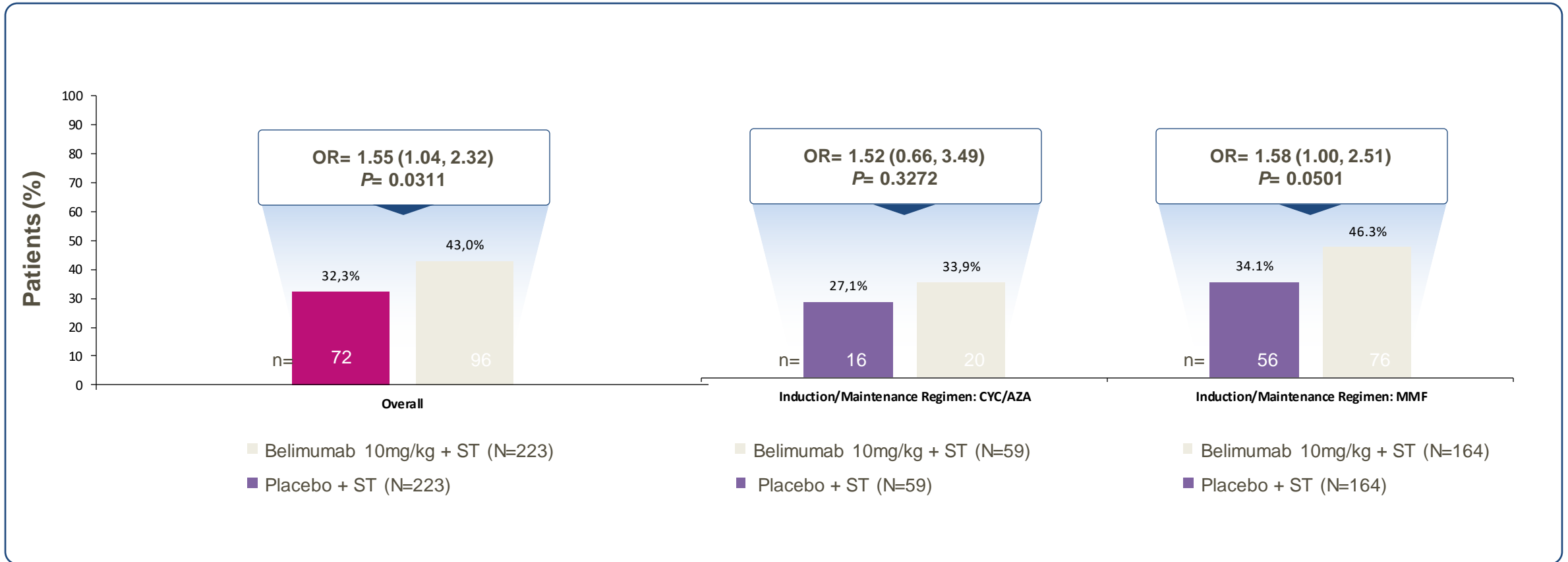
This graph has been reproduced from Anders HJ, et al. Effects of Belimumab on Renal Outcomes in Patients With Relapsed and Newly Diagnosed Active Lupus Nephritis. Poster presented at ASN; November 4-7, 2021; Online

^aOR and 95% CI are from a logistic regression model run within the subgroup level for the comparison between belimumab and placebo with covariates of treatment group, induction regimen (CYC vs MMF), race (Black African ancestry vs other), baseline uPCR, and baseline eGFR

CRR= Complete Renal Response; CI= Confidence Interval; CYC= Cyclophosphamide; eGFR, Estimated Glomerular Filtration Rate; IV= Intravenous, MMF= Mycophenolate Mofetil; OR= Odds Ratio; PERR= Primary Efficacy Renal Response; uPCR= Urinary Protein:Creatinine Ratio

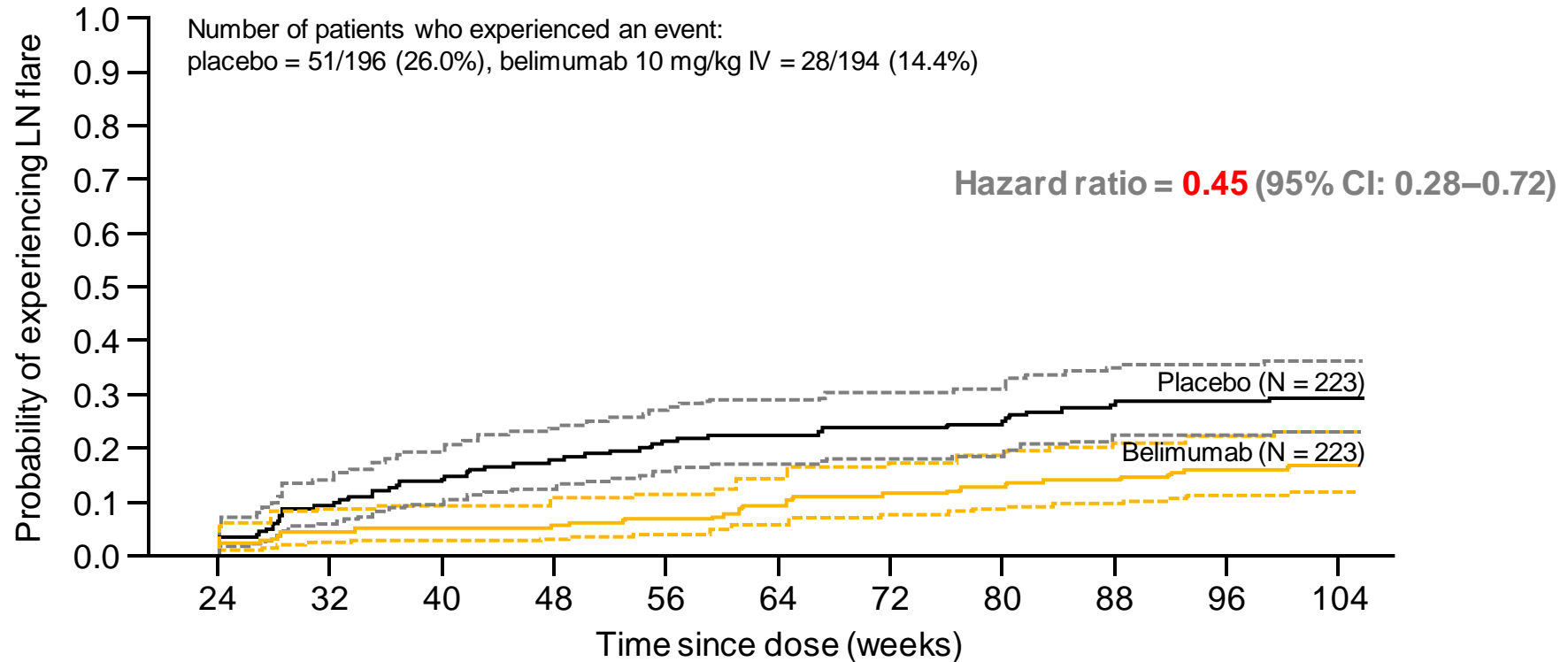
Anders HJ, et al. Effects of belimumab on renal outcomes in patients with relapsed and newly diagnosed active lupus nephritis. Poster presented at ASN; November 4-7, 2021; Online

PERR την εβδομάδα 104 με βάση τη θεραπεία επαγωγής και συντήρησης



AZA= azathioprine; CYC= cyclophosphamide; eGFR= estimated glomerular filtration rate; MMF= mycophenolate mofetil; OR= odds ratio; PERR= primary efficacy renal response; ST= standard therapy

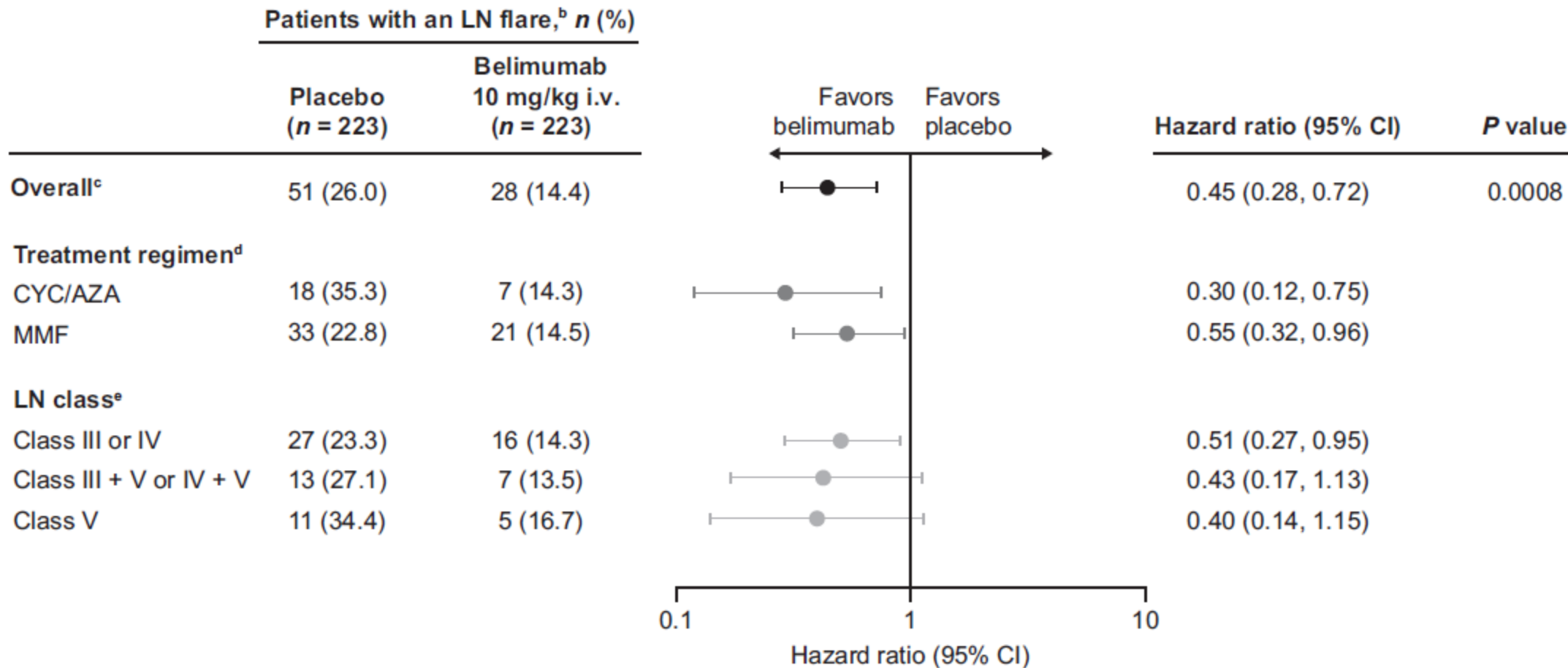
Post hoc ανάλυση: Το BLM μείωσε τον κίνδυνο νεφρικής έξαρσης σε σύγκριση με τη συνήθη θεραπεία μόνο



Belimumab, n	196	167	154	142	133	131	127	124	117	115	68
Placebo, n	194	175	167	164	161	153	144	139	134	130	93

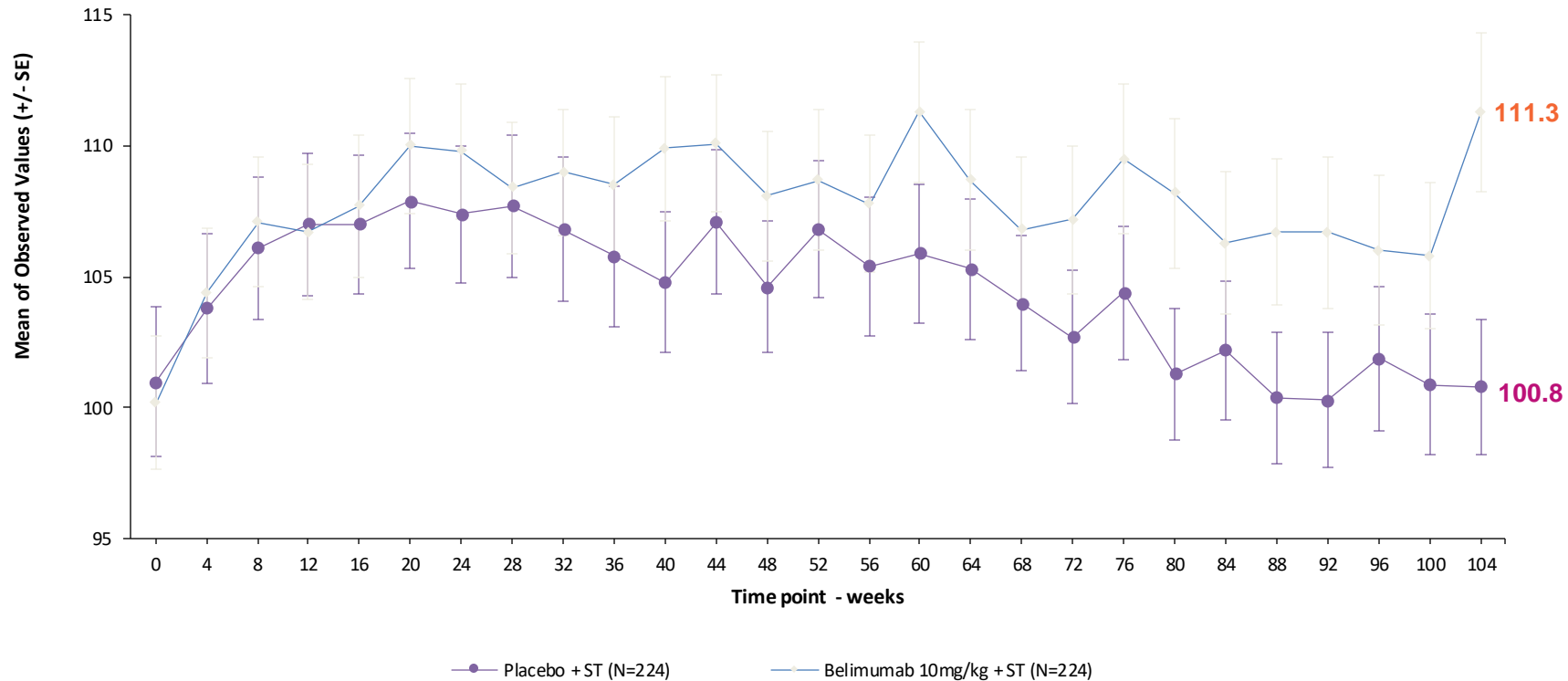
Η μείωση του κινδύνου νεφρικής έξαρσης παρατηρήθηκε και στις 2 ομάδες της βασικής θεραπείας και σε όλες τις τάξεις νεφρίτιδας

Post hoc ανάλυση: Κίνδυνος για 1^η έξαρση μετά την εβδ. 24 ανάλογα με την τάξη της νεφρίτιδας και τη θεραπεία επαγωγής



Μέση τιμή eGFR στο χρόνο (κατά τη διάρκεια της θεραπείας)

Mean Observed eGFR (from Creatinine Adjusted for BSA; mL/min/1.73m²) Values by Visit (Double-Blind; Safety Population)



Η μέση τιμή GFR ήταν αριθμητικά μεγαλύτερη στην ομάδα του Belimumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στα περισσότερα χρονικά σημεία

BSA= blood serum albumin; eGFR= estimated glomerular filtration ratio; IV= intravenous; SE= standard error; ST= standard therapy

Furie R, et al. *N Engl J Med.* 2020 Sep 17;383(12):1117-1128.

Post hoc ανάλυση: οι ασθενείς υπό BLM είχαν χαμηλότερο κίνδυνο μείωσης eGFR μεταξύ της έναρξης και της εβδ. 104 σε σύγκριση με ασθενείς υπό συνήθη αγωγή μόνο

Variable	On treatment ^b	
	Placebo (n = 223)	Belimumab 10 mg/kg i.v. (n = 223)
30% decrease in eGFR		
n (%)	28 (12.6)	15 (6.7)
HR (95% CI)		0.52 (0.28–0.98)
P value		0.0429
40% decrease in eGFR		
n (%)	15 (6.7)	6 (2.7)
HR (95% CI)		0.38 (0.15–0.98)
P value		0.0457

Ασφάλεια

Τουλάχιστον 1	Θεραπεία εφόδου/ συντήρησης				Συνολικά	
	CYC/AZA		MMF		Placebo + ST N=224 n (%)	Belimumab 10mg/kg + ST N=224 n (%)
	Placebo + ST N=59 n (%)	Belimumab 10mg/kg + ST N=60 n (%)	Placebo + ST N=165 n (%)	Belimumab 10mg/kg + ST N=164 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 μελέτης	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.

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

Συμπεράσματα: BLM σε συνδυασμός με CYC ή MMF

- Βελτίωση της νεφρικής ανταπόκρισης
- Πρόληψη νεφρικών εξάρσεων και μακροχρόνια διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας
- Το Belimumab επιπρόσθετα στη συνήθη θεραπεία έδειξε ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας στη νεφρίτιδα του λύκου



Ευχαριστώ