



Η ελληνική εμπειρία με το belimumab

Αντώνης Φανουριάκης

Μονάδα Ρευματολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας

Δ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν»



Ρόδος, 03/06/2017

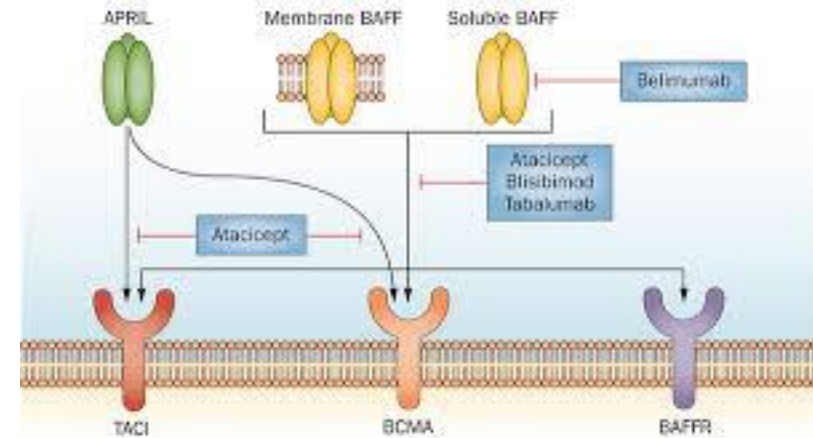


Σύγκρουση συμφερόντων

- Genesis Pharma
 - BMS
 - MSD
 - Ενόρασις
-
- Χωρίς τιμητική αμοιβή από τη GlaxoSmithKline για τη συγκεκριμένη ομιλία

Εισαγωγή - Υπόβαθρο

- **Belimumab**: Αναστολέας BAFF/BLyS (παράγοντας επιβίωσης των Β-λεμφοκυττάρων)
- Δεδομένα κυρίως από τις 2 μεγάλες RCTs έγκρισης του φαρμάκου (BLISS-52 και BLISS-76)
- Λίγα δεδομένα από την καθημερινή κλινική πράξη
- Κυκλοφορία στην Ελλάδα από μέσα-τέλη 2014



Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

Sandra V Navarra, Renato M Guzmán, Alberto E Gallacher, Stephen Hall, Roger A Levy, Renato E Jimenez, Edmund K-M Li, Mathew Thomas, Ho-Youn Kim, Manuel G León, Coman Tanasescu, Eugeny Nasonov, Joung-Liang Lan, Lilia Pineda, Z John Zhong, William Freimuth, Michelle A Petri, for the BLISS-52 Study Group

A Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Study of Belimumab, a Monoclonal Antibody That Inhibits B Lymphocyte Stimulator, in Patients With Systemic Lupus Erythematosus

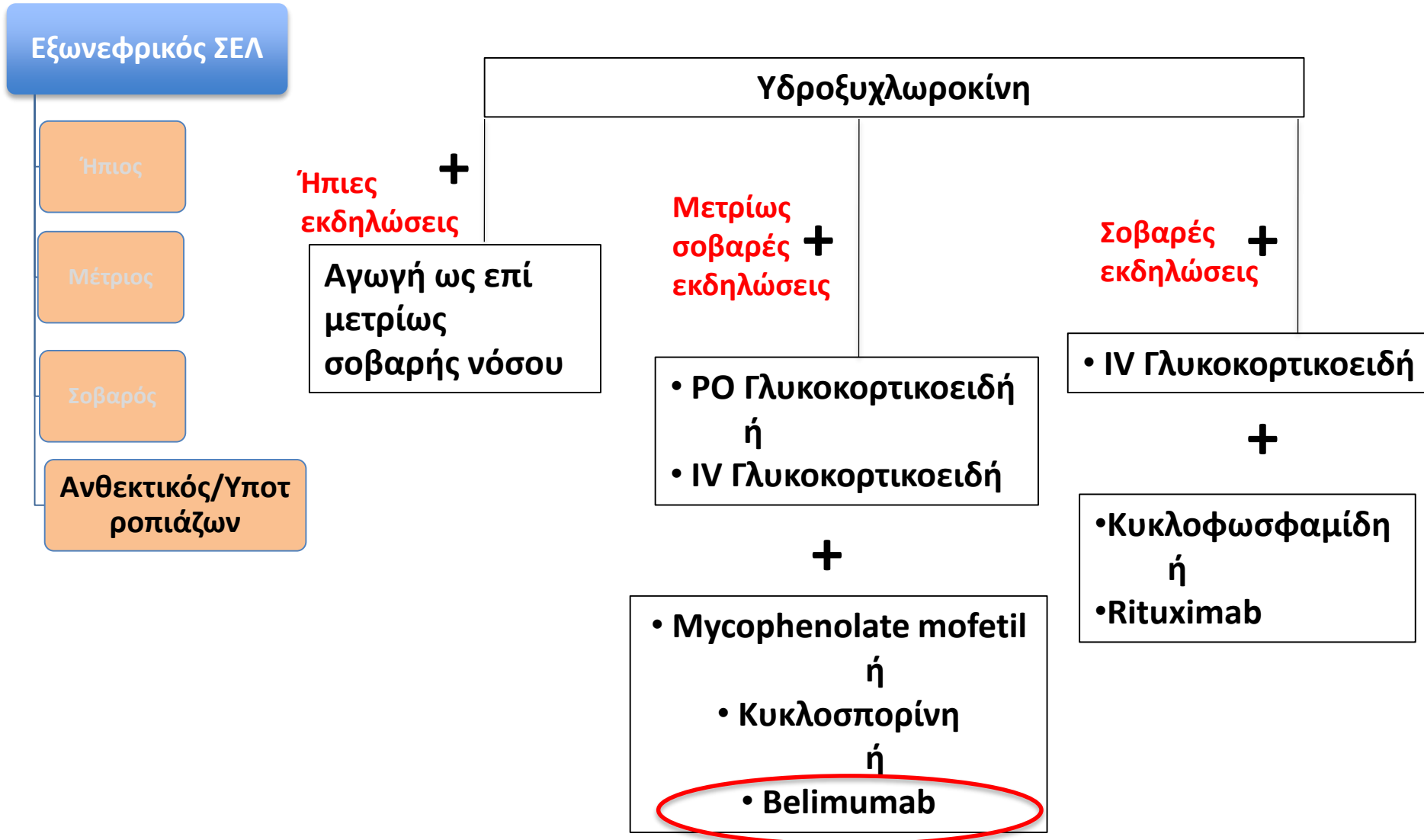
Richard Furie,¹ Michelle Petri,² Omid Zamani,³ Ricard Cervera,⁴ Daniel J. Wallace,⁵ Dana Tegzová,⁶ Jorge Sanchez-Guerrero,⁷ Andreas Schwarting,⁸ Joan T. Merrill,⁹ W. Winn Chatham,¹⁰ William Stohl,¹¹ Ellen M. Ginzler,¹² Douglas R. Hough,¹³ Z. John Zhong,¹³ William Freimuth,¹³ and Ronald F. van Vollenhoven,¹⁴ for the BLISS-76 Study Group

Ποιά η θέση του belimumab στην αντιμετώπιση ασθενών με ΣΕΛ;

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ΕΡΕ-ΕΠΕΡΕ (2015)

Εξωνεφρικός ΣΕΛ

Προτεινόμενη θεραπεία



Belimumab

Πότε και για ποιους ασθενείς;

Όχι σε νεφρίτιδα ή
σοβαρό
νευροψυχιατρικό
ΣΕΛ

Belimumab

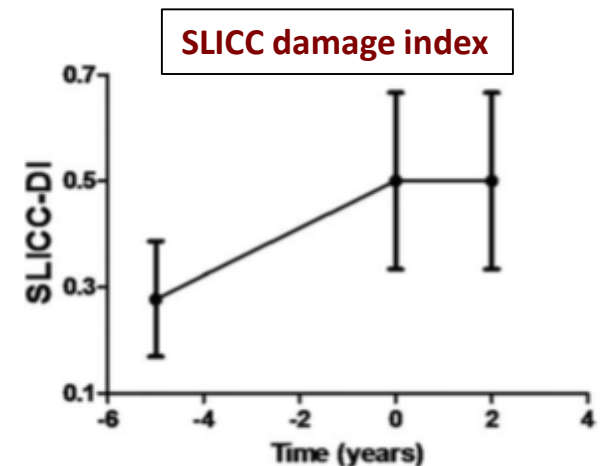
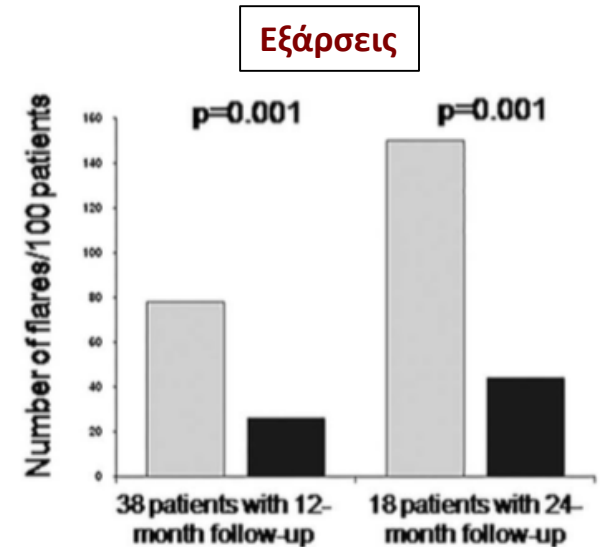
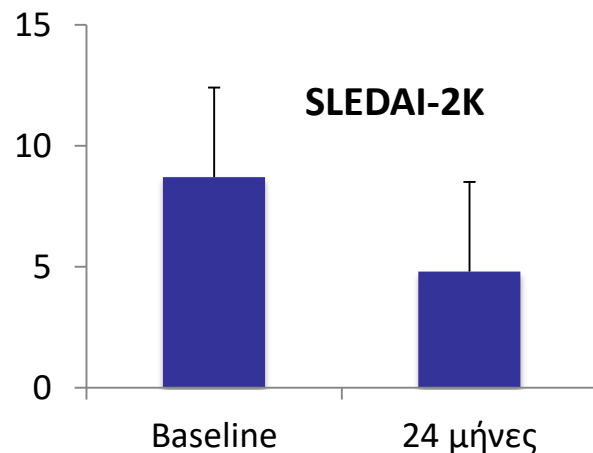
Συνύπαρξη κλινικής και ορολογικής ενεργότητας (**αυξημένοι τίτλοι anti-dsDNA, χαμηλοί τίτλοι C3/ C4**)

Δείκτης ενεργότητας ΣΕΛ **SLEDAI-2K ≥ 8**

Ανάγκη λήψης στεροειδών σε δόση ισοδύναμο **Pz ≥ 7.5 mg/ ημέρα**, παρά τη μέγιστη συμβατική θεραπεία (συμπεριλαμβανομένων HCQ, DMARDs), ή επί αντενδείξεων/τοξικότητας στη συμβατική θεραπεία

Εισαγωγή - Υπόβαθρο

- **67 ασθενείς** με ΣΕΛ (91% γυναίκες)
- 2 κέντρα – Προοπτική παρακολούθηση
- **100% anti-ds DNA (+)**
- Μέση διάρκεια παρακολούθησης **16.1 μήνες**
- *Εκδηλώσεις*
 - Μυοσκελετικές 37.3%
 - Βλεννογονοδερματικές 22.4%
 - Νεφροί 23.9%



Μεθοδολογία

- Πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης
- **Αναδρομική-προοπτική μελέτη παρατήρησης (retrospective cohort)**
 - Νοσοκομειακά κέντρα και ιδιώτες
- Ασθενείς που έλαβαν ≥ 3 μήνες belimumab
- Καταγραφή ανά τρίμηνο
 - Ενεργότητας (SLEDAI-2K)
 - Μη αναστρέψιμης βλάβης (SLICC damage index, SDI)
 - Αριθμού και βαρύτητας των εξάρσεων
 - Δόση πρεδνιζόνης
 - Ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια θεραπείας με belimumab



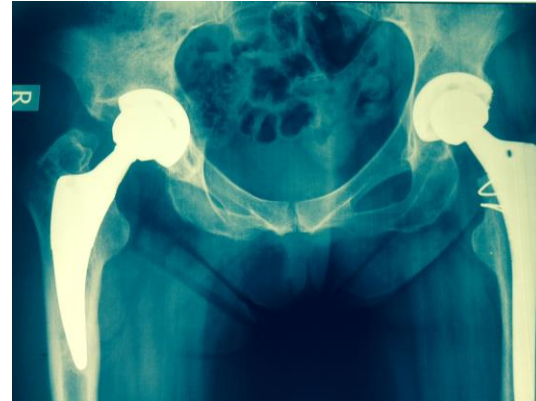
Αποτελέσματα

Baseline χαρακτηριστικά ασθενών (όλοι οι ασθενείς)

Σύνολο ασθενών	90
Θήλυ φύλο, n (%)	85 (94.4)
Ηλικία διάγνωσης ΣΕΛ, έτη, μέση (SD)	34.9 (14.0)
Ηλικία έναρξης belimumab, έτη, μέση (SD)	46.3 (13.5)
Διάρκεια νόσου, έτη, διάμεση (εύρος)	9.3 (0.2 – 54.5))
Αριθμός DMARDs πριν τη χρήση belimumab, διάμεσο (εύρος)	3 (1-7)
Ιστορικό νεφρίτιδας, n (%)	12 (13.3)
Ιστορικό ΝΨΣΕΛ, n (%)	8 (8.9)
Συνολική δόση Pz το έτος πριν την έναρξη belimumab, mg, διάμεση (εύρος)	2727 (0-10900) <i>≈ 7.5 mg/d</i>
Συνολικός αριθμός εξάρσεων κατά το έτος πριν την έναρξη belimumab, διάμεση (εύρος)	2 (0-11)
Συνολικός αριθμός σοβαρών εξάρσεων κατά το έτος πριν την έναρξη belimumab, διάμεση (εύρος)	0 (0-5)

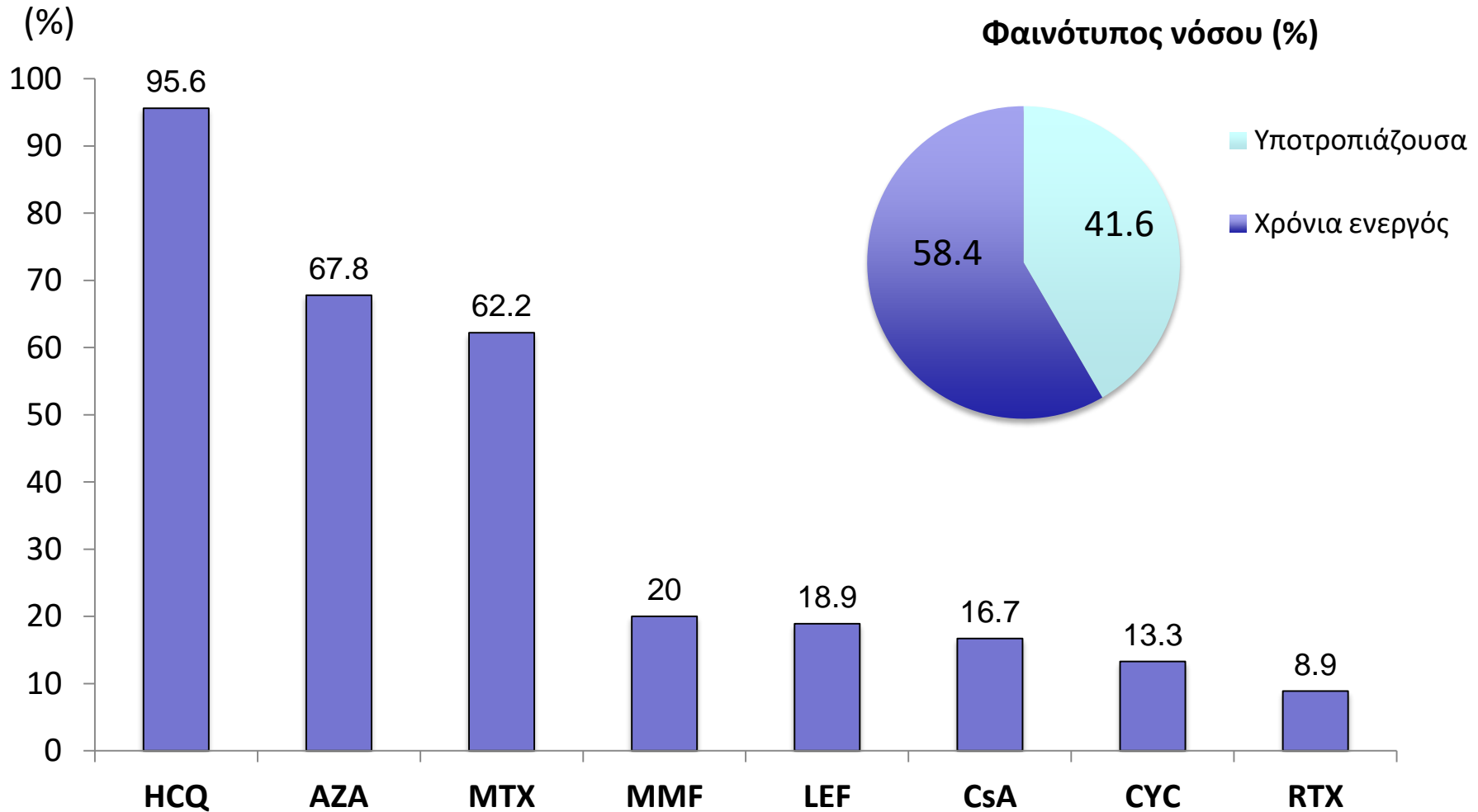
Ασθενείς πριν την έναρξη belimumab

Ενεργότητα και βλάβη



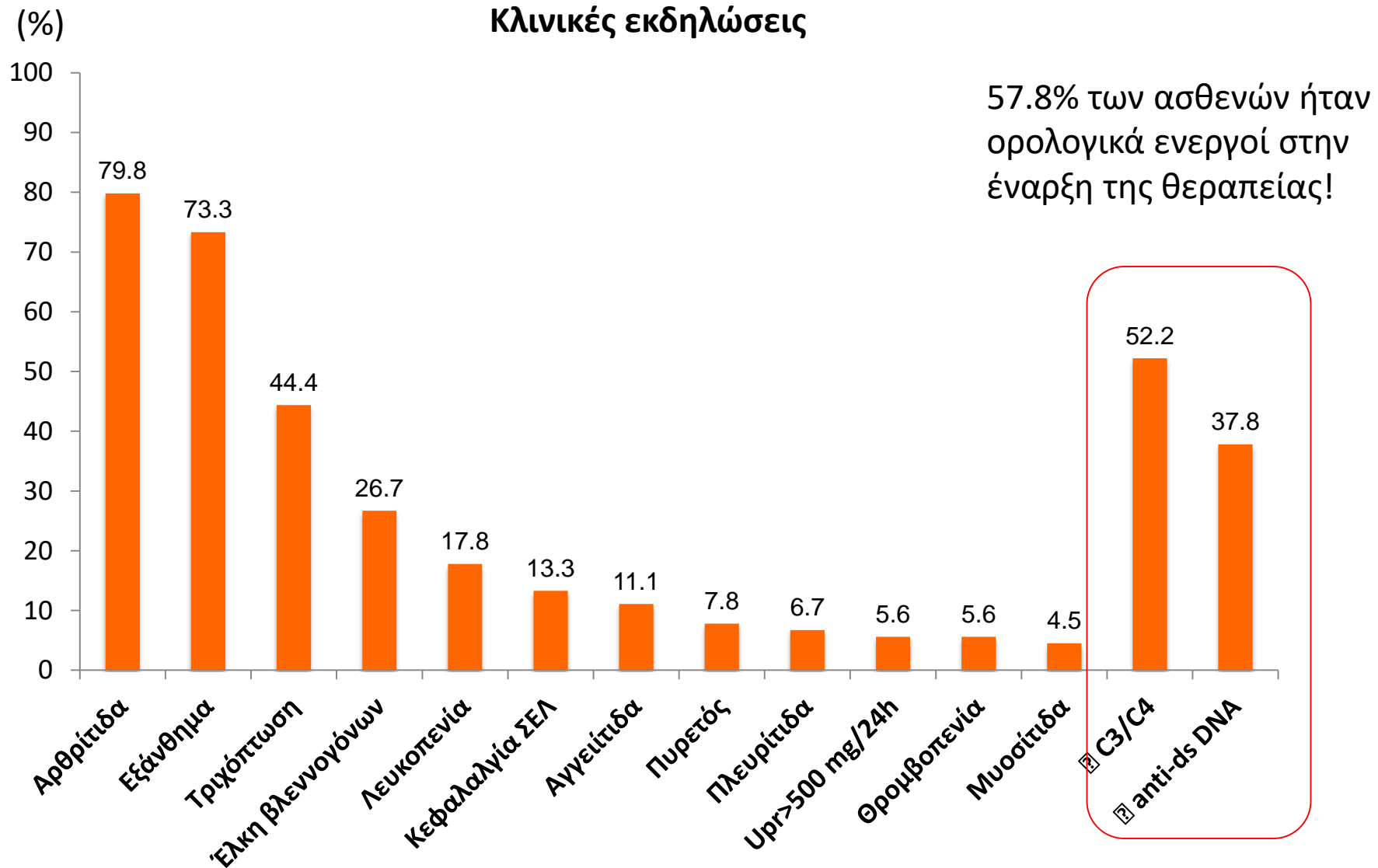
Αποτελέσματα

Πρότυπο συμπεριφοράς νόσου και χρήση ανοσοκατασταλτικών πριν την έναρξη belimumab



Αποτελέσματα

Κλινικές εκδηλώσεις στην έναρξη



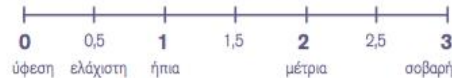
Αποτελέσματα

Baseline χαρακτηριστικά ασθενών

SLEDAI-2K, διάμεσο (εύρος)	8 (2-28)
SDI, διάμεσο (εύρος)	0 (0-5)
Σφαιρική εκτίμηση ιατρού (PGA), μέση (SD)	1.85 (0.49)
Ημερήσια δόση πρεδνιζόνης, mg, διάμεσο (εύρος)	10 (0-60)

Ημερομηνία εκτίμησης:

ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΝΟΣΟΥ - (Σφαιρική εκτίμηση ιατρού)



ΔΕΙΚΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ SLEDAI-2K: Συνολική βαθμολογία

- | | |
|--|--|
| 8 <input type="checkbox"/> Οπτική νευρίτιδα | 4 <input type="checkbox"/> Πρωτεϊνουρία >0,5g/24hr |
| 8 <input type="checkbox"/> Ψυχωτική διαταραχή | 4 <input type="checkbox"/> Πυουρία (>5 κ.ο.π.) |
| 8 <input type="checkbox"/> Οξεία σύγχυση/διαταραχή επ. συνείδησης | 2 <input type="checkbox"/> Δερματικό εξάνθημα λύκου |
| 8 <input type="checkbox"/> Επιληπτικοί σπασμοί | 2 <input type="checkbox"/> Τριχόπτωση |
| 8 <input type="checkbox"/> Κρανιακή νευροπάθεια (αισθητική/κινητική) | 2 <input type="checkbox"/> Έλκη στοματικού ή ρινικού βλεννογόνου |
| 8 <input type="checkbox"/> Εμμένουσα κεφαλαλγία λύκου | 2 <input type="checkbox"/> Πλευριτική συλλογή |
| 8 <input type="checkbox"/> Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (μη αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας) | 2 <input type="checkbox"/> Περικαρδίτιδα |
| 8 <input type="checkbox"/> Αγγειίτιδα (δέρματος ή σπλαχνική) | 2 <input type="checkbox"/> ↓ τίτλοι C3/C4 |
| 4 <input type="checkbox"/> Αρθρίτιδα σε > 2 αρθρώσεις | 2 <input type="checkbox"/> ↑ τίτλοι anti-dsDNA |
| 4 <input type="checkbox"/> Μυοσίτιδα | 1 <input type="checkbox"/> Πυρετός >38°C |
| 4 <input type="checkbox"/> Κύλινδροι ούρων (κοκκώδεις ή ερυθρών) | 1 <input type="checkbox"/> Θρομβοπενία <100.000/μL |
| 4 <input type="checkbox"/> Αιματοουρία (σπειραματική >5 ερυθρά κ.ο.π.) | 1 <input type="checkbox"/> Λευκοπενία <3.000/μL |

Σημείωση: Η σφαιρική εκτίμηση ιατρού πρέπει να συμπληρώνεται **πριν** τον δείκτη ενεργότητας SLEDAI-2K. Οι κλινικές εκδηλώσεις βαθμολογούνται **μόνο όταν αποδίδονται** στο ΣΕΛ και είναι δυνητικά αναστρέψιμες.

Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Damage Index (SDI)

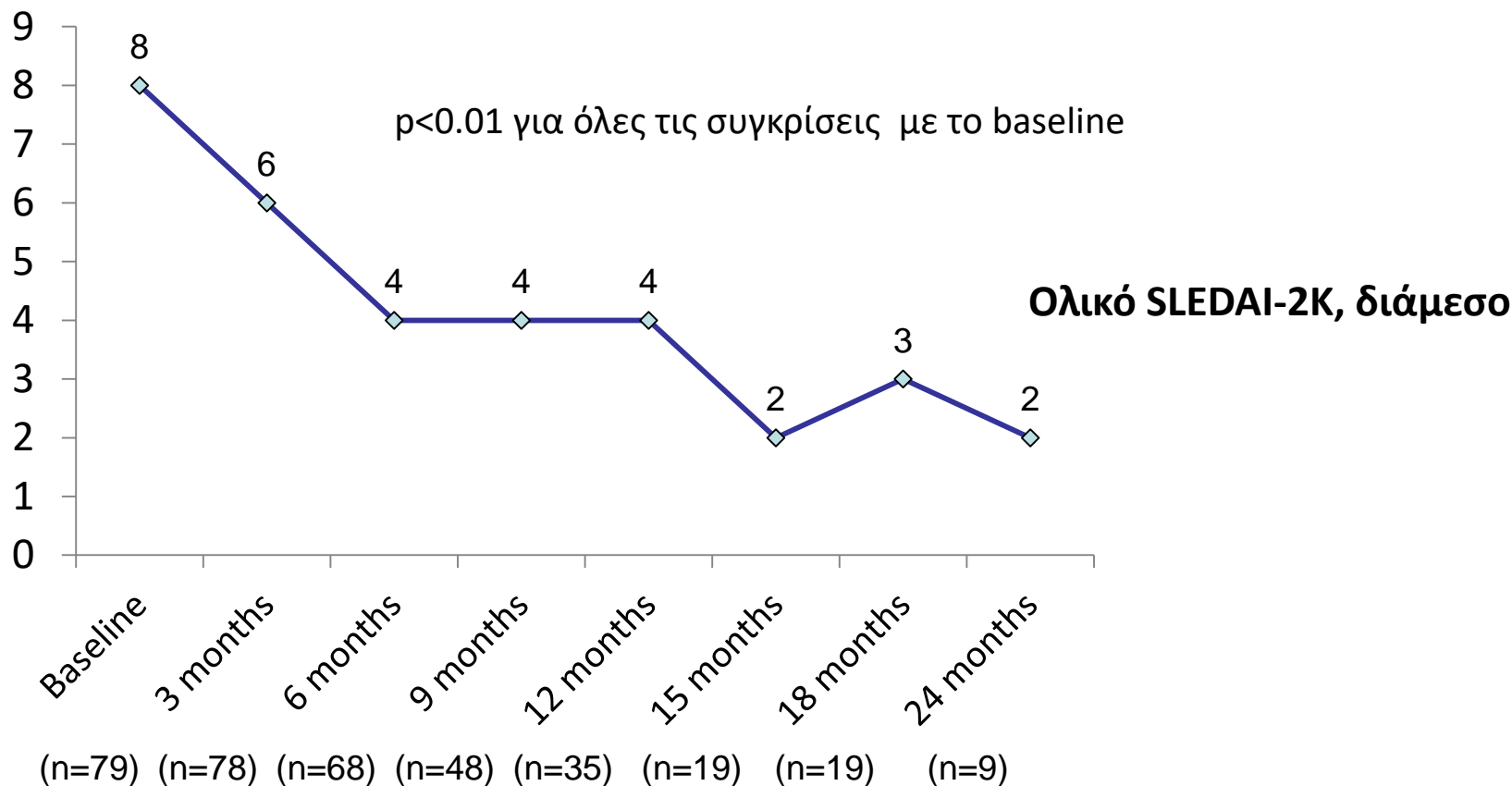
- ✓ SDI 0 = απουσία βλάβης
- ✓ SDI ≥1 = βλάβη
- ✓ SDI ≥3 = σοβαρή βλάβη

ΔΕΙΚΤΗΣ ΒΛΑΒΗΣ SLICC/ACR: Συνολική βαθμολογία

Οφθαλμοί				Περιφερικά αγγεία			
Καταρράκτης	0	1		Διαλείπουσα χλωτότητα για >6 μήνες	0	1	
Αμφιβληστροειδοπάθεια ή ατροφία οπτικού νεύρου	0	1		Ήπια απώλεια ιστού από ισχαιμία (Περιφερικά της άπω μεσοφαλαγγικής άρθρωσης)	0	1	
Νευροψυχιατρικό				Σημαντική απώλεια ιστού (ακρωτηριασμός δακτύλου ή άκρου) (*2* εάν >1)			
Διαταραχή μνήμης/γνωσιακές δυσλειτουργίες/άνοια ή μείζων ψύχωση	0	1		Θρόμβωση φλέβας με οίδημα/εξέλκωση ή φλεβική ανεπάρκεια/στάση	0	1	2
Επιληπτική διαταραχή με αγωγή >6 μήνες	0	1		Γαστρεντερικό			
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (*2* εάν >1 επεισόδια)	0	1	2	Έμφρακτο ή εκτομή τμήματος γαστρεντερικού σωλήνα (κάτωθεν 12δακτύλου) ή σπληνός, ήπατος, χοληδόχου κύστης (*2* εάν >1 μέρη)	0	1	2
Νευροπάθεια περιφερική ή κρανιακή (όχι οπτική)	0	1		Ισχαιμία μεσεντέριων αγγείων	0	1	
Εγκάρσια μυελίτιδα	0	1		Χρόνια περιτονίτιδα	0	1	
Νεφροί				Ρίκνωση ή χειρουργείο σε ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα			
Μείωση GFR σε <50% από το φυσιολογικό	0	1		Χρόνια παγκρεατίτιδα	0	1	
Πρωτεϊνουρία >3,5g/24h ή εναλλακτικά	0	1		Μυοσκελετικό			
Νεφρική νόσος τελικού σταδίου (εξωνεφρική κάθαρση/μεταμόσχευση)	0	3		Μυϊκή ατροφία ή αδυναμία	0	1	
Αναπνευστικό				Οστεοπόρωση με οστικό κάταγμα ή καθίζηση σπονδύλων			
Πνευμονική υπέρταση (υπερτροφία δεξιάς κοιλίας)	0	1		Παραμορφωτική ή διαβρωτική αρθρίτιδα	0	1	
Πνευμονική ίνωση (κλινικά ή ακτινολογικά)	0	1		Οστεονέκρωση (*2* εάν >1 σημεία)	0	1	2
Συρρίκνωση πνεύμονα (ακτινολογικά)	0	1		Οστεομυελίτιδα	0	1	
Πάχυνση υπεζωκότα (ακτινολογικά)	0	1		Ρήξη τένοντα	0	1	
Πνευμονικό έμφρακτο (ακτινολογικά)	0	1		Δέρμα			
Καρδιαγγειακό				Χρόνια ουλωτική αλωπεκία			
Στηθάγχη ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη	0	1		Σημαντική ίνωση/ουλοποίηση δέρματος (πλην κεφαλής και περιφερικά της άπω μεσοφαλαγγικής άρθρωσης)	0	1	
Έμφραγμα μυοκαρδίου (*2* εάν >1 επεισόδια)	0	1	2	Εξέλκωση δέρματος (πλην θρόμβωσης) για >6 μήνες	0	1	
Μυοκαρδιοπάθεια με δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας	0	1		Πρώιμη ανεπάρκεια γονάδων			
Βαλβιδοπάθεια (φύσημα συστολικό ή διαστολικό >3/6)	0	1		Σακχαρώδης διαβήτης (ανεξάρτητα αγωγής)			
Περικαρδίτιδα διάρκειας >6 μηνών ή περικαρδικεκτομή	0	1		Κακοήθεια (πλην δυσπλασίας) (*2* εάν >1 σημεία)			
					0	1	2

Μεταβολή SLEDAI-2K στη διάρκεια του χρόνου

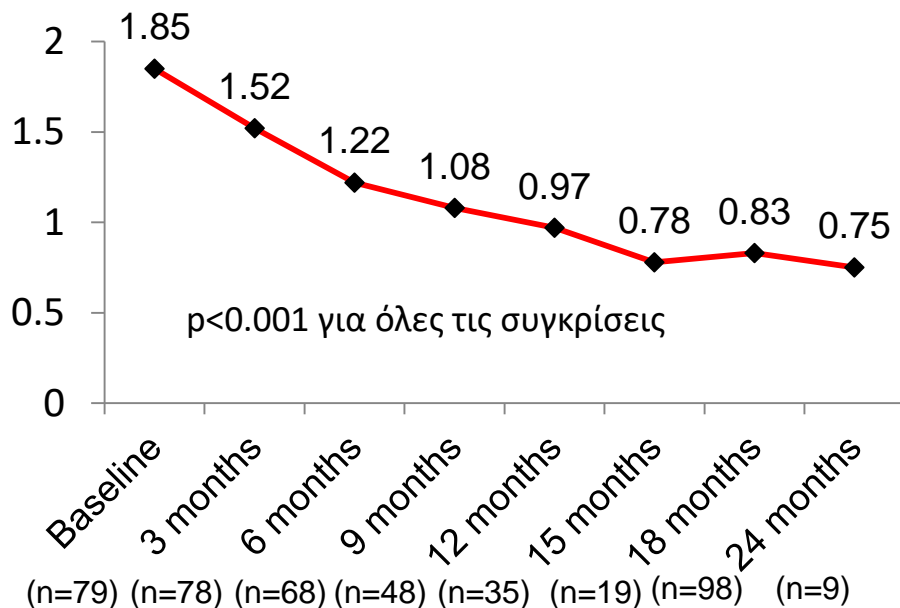
- 79 ασθενείς με παρακολούθηση ≥ 3 μήνες
- Διάρκεια παρακολούθησης, διάμεση (εύρος) : 10.0 (2.9 – 42.1) μήνες



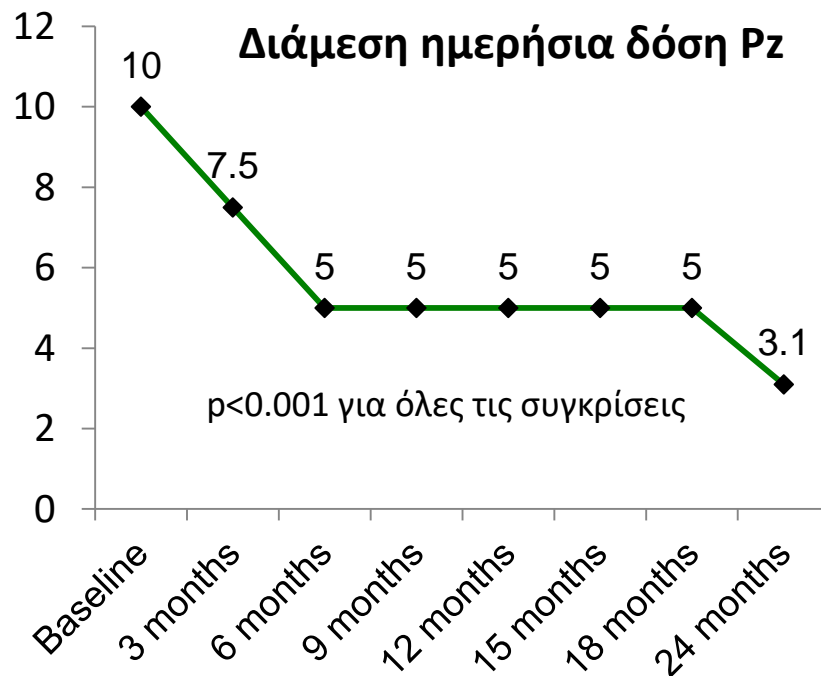
Αποτελέσματα

Δόση πρεδνιζόνης και σφαιρική εκτίμηση ιατρού (PGA)

Μέσο PGA



Διάμεση ημερήσια δόση Pz



Αποτελέσματα

Εξάρσεις και συσσώρευση βλάβης πριν και μετά την έναρξη belimumab

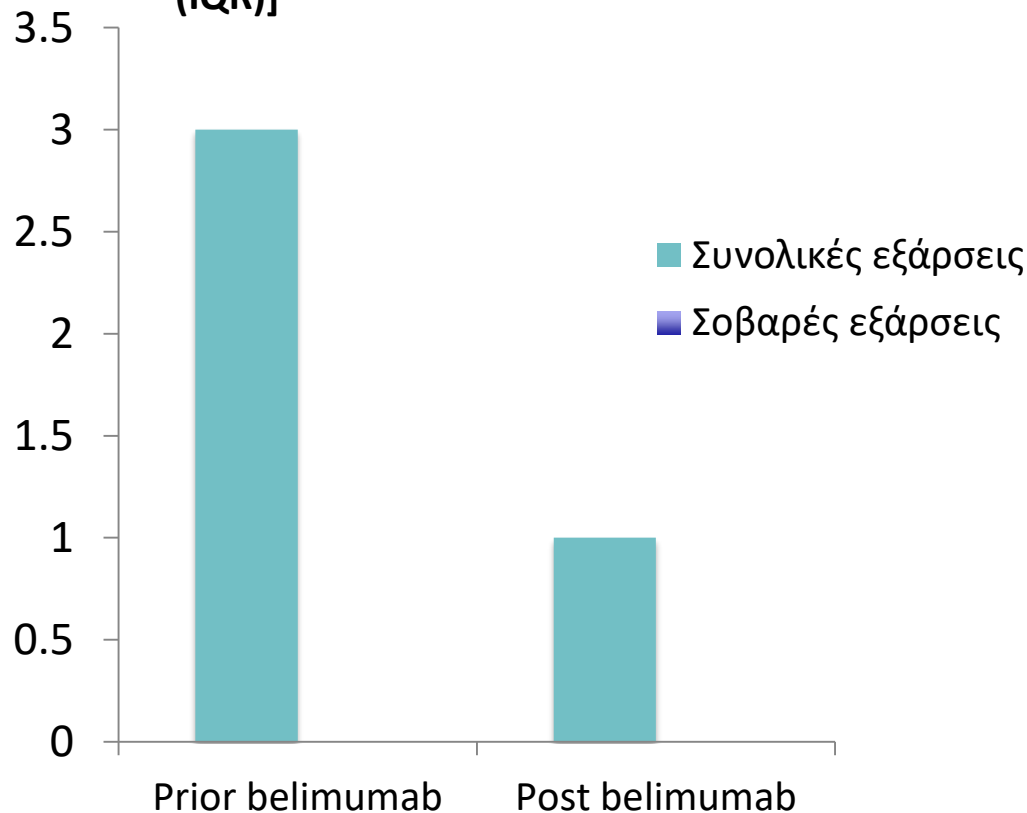
Δείκτης εξάρσεων SELENA-SLEDAI

Ήπια - Μέτρια εξάρση (≥ ένα από τα παρακάτω)	Σοβαρή εξάρση (≥ ένα από τα παρακάτω)
<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Αύξηση του SLEDAI > 3 μονάδες από την προηγούμενη εκτίμηση (αλλά όχι σε τελικό σκορ > 12)<input type="checkbox"/> Νέα εκδήλωση/επιδείνωση:<ol style="list-style-type: none">1. Δισκοειδούς λύκου, φωτοευαίσθητου εξανθήματος, υπερτροφικού λύκου, πομφολυγώδους λύκου, δερματικής αγγειίτιδας2. Ελκών στοματικού ή ρινικού βλεννογόνου3. Πλευρίτιδας4. Περικαρδίτιδας5. Αρθρίτιδας6. Πυρετού (λόγω ΣΕΛ)<input type="checkbox"/> Αύξηση δόσης πρεδνιζόνης, αλλά όχι σε δόση >0,5 mg/Kg/ημέρα<input type="checkbox"/> Προσθήκη ΜΣΑΦ ή υδροξυχλωροκίνης λόγω ενεργότητας νόσου<input type="checkbox"/> ≥ 1 αύξηση στο Physician Global Assessment (PGA) από την προηγούμενη εκτίμηση (αλλά όχι σε τιμή > 2,5)	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Αύξηση του SLEDAI σε τελικό σκορ > 12<input type="checkbox"/> Νέα εκδήλωση/επιδείνωση:<ol style="list-style-type: none">1. Προσβολής ΚΝΣ2. Αγγειίτιδας3. Νεφρίτιδας4. Μυοσίτιδας5. Θρομβοπενία <60.000/mm³6. Αιμολυτικής αναιμίας: Hb <7 mg/dl ή πτώση Hb >3 mg/dl<input type="checkbox"/> Αύξηση δόσης πρεδνιζόνης σε δόση >0,5 mg/Kg/ημέρα<input type="checkbox"/> Προσθήκη κυκλοφωσφαμίδης, αζαθειοπρίνης ή μεθοτρεξάτης λόγω ενεργότητας νόσου<input type="checkbox"/> Νοσηλεία λόγω ΣΕΛ<input type="checkbox"/> Αύξηση στο Physician Global Assessment σε τελική τιμή >2,5

Αποτελέσματα

Εξάρσεις και συσσώρευση βλάβης πριν και μετά την έναρξη belimumab

Συνολικός αριθμός εξάρσεων/έτος κατά τους 12 μήνες πριν και μετά την έναρξη belimumab [διάμεσο (IQR)]



* Για 31 ασθενείς με συμπληρωμένους 12 μήνες θεραπείας και καταγραφή εξάρσεων

SDI

Μόνο ένας ασθενής αύξησε το δείκτη SDI κατά τη διάρκεια του follow-up (ρήξη Αχιλλείου τένοντα)

Αποτελέσματα

Ύφεση και χαμηλή ενεργότητα στο χρόνο

Ύφεση

SLEDAI-2K=0

Lupus Low Disease Activity State (LLDAS)

Disease activity

SLEDAI-2K ≤ 4 , with no activity in major organ systems (renal, CNS, cardiopulmonary, vasculitis, fever) and no haemolytic anaemia or gastrointestinal activity

SELENA-SLEDAI physician global assessment (PGA, scale 0–3) ≤ 1

No new features of lupus disease activity compared with the previous assessment

Immunosuppressive medications

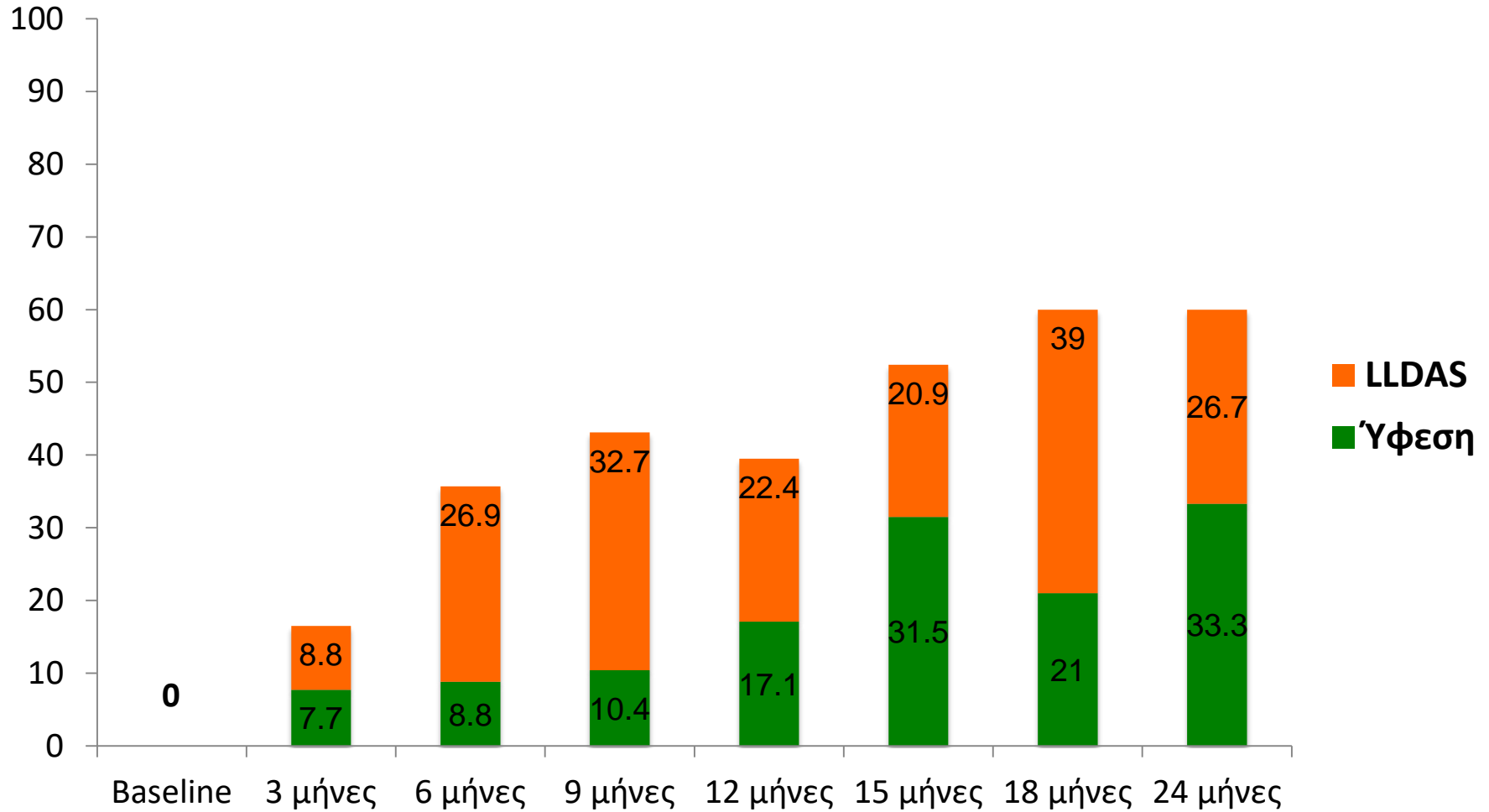
Current prednisolone (or equivalent) dose ≤ 7.5 mg daily

Well tolerated standard maintenance doses of immunosuppressive drugs and approved biological agents, excluding investigational drugs.

Αποτελέσματα

Ύφεση και χαμηλή ενεργότητα στο χρόνο

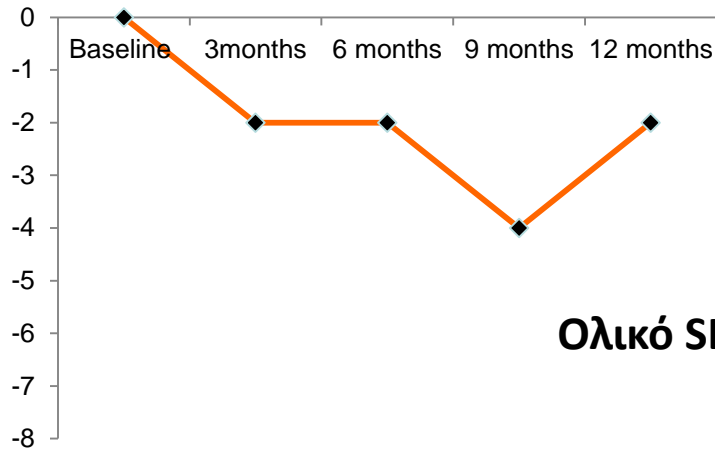
% ασθενών



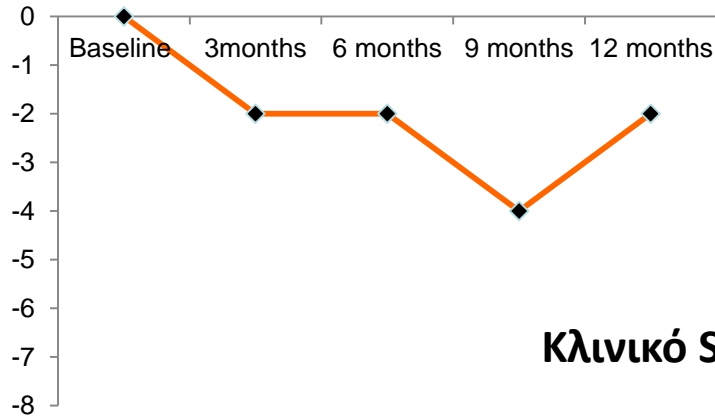
Αποτελέσματα

“Ορολογικά ενεργοί” vs. “ορολογικά ανενεργοί” ασθενείς στο baseline

Normal C3/C4 + anti-ds DNA



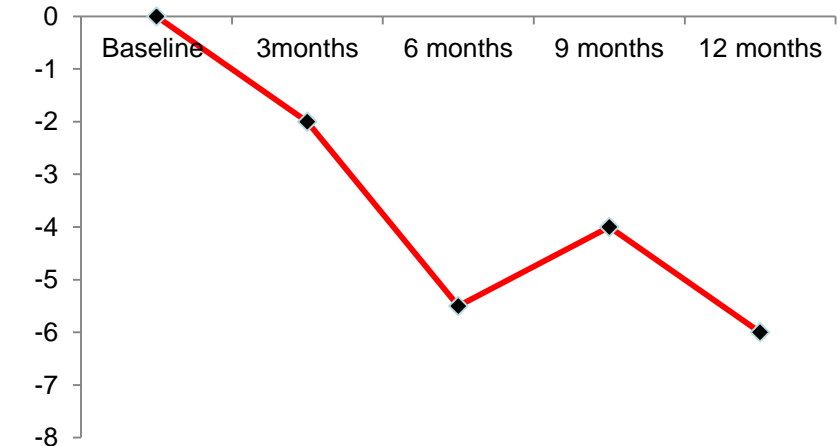
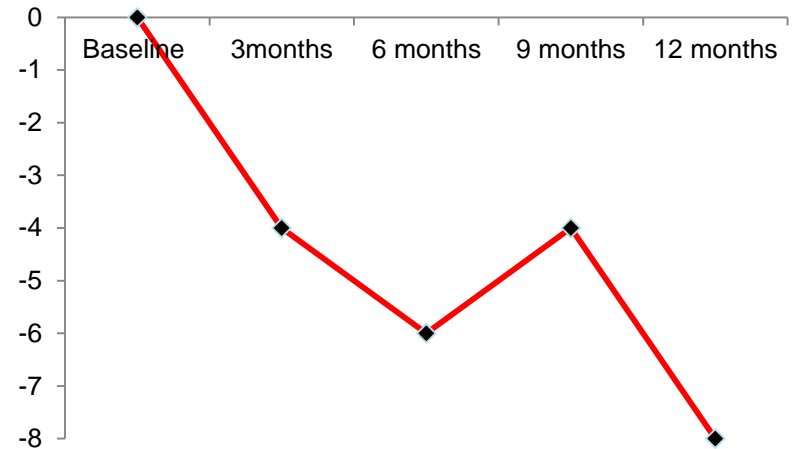
Ολικό SLEDAI-2K



Κλινικό SLEDAI-2K

vs.

↓ C3/C4 ± ↑ anti-ds DNA



Αποτελέσματα

“Ορολογικά ενεργοί” vs. “ορολογικά ανενεργοί” ασθενείς στο baseline

Normal C3/C4 + anti-ds DNA

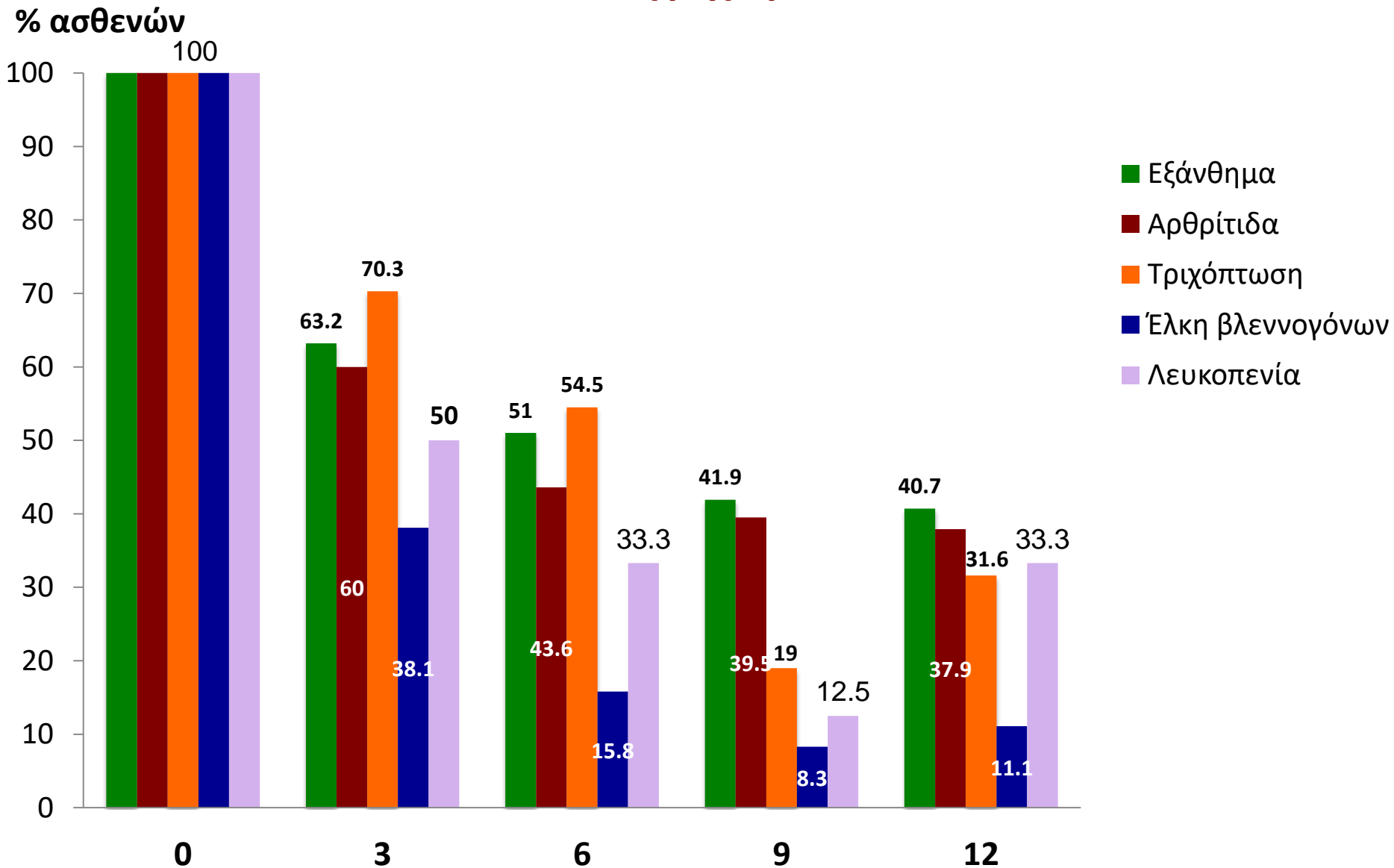
vs.

↓ C3/C4 ± ↑ anti-ds DNA

Η μείωση του SLEDAI-2K στους ορολογικά ενεργούς ασθενείς δεν οφείλεται στη φυσιολογικοποίηση C3/C4 και anti-ds DNA, αλλά στη βελτίωση κλινικών παραμέτρων

Αποτελέσματα

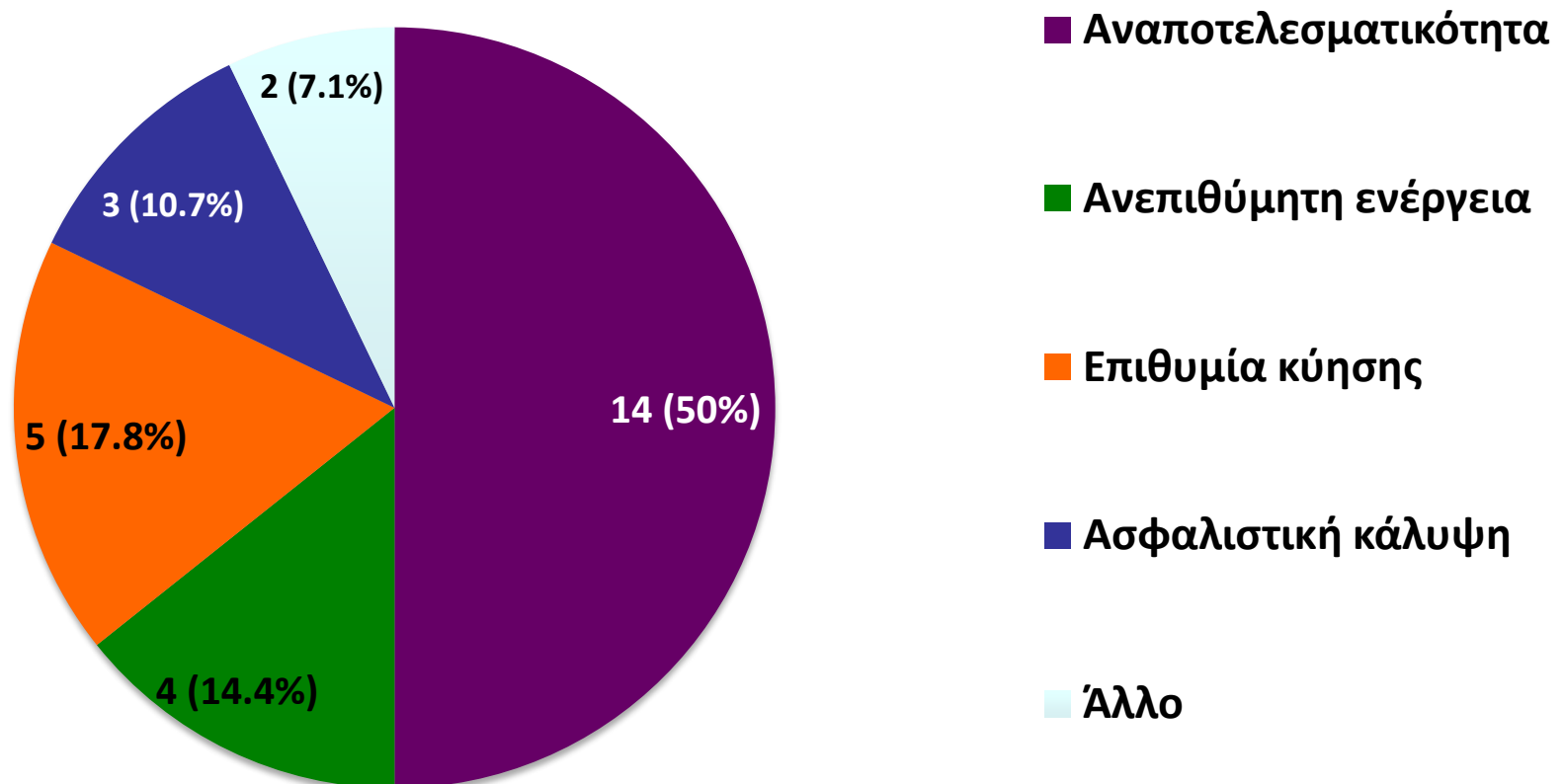
Ποιες εκδηλώσεις απαντούν καλύτερα στο belimumab και πόσο γρήγορα;



Αποτελέσματα

Διακοπή belimumab λόγω αναποτελεσματικότητας/ασφάλειας

- Συνολικά **28 ασθενείς** (35.4%) διέκοψαν το φάρμακο
- Χρονικό διάστημα από την έναρξη, μήνες, διάμεσο (εύρος): **7.5 (3.0-28.7)**
- 17.7%% (14 ασθενείς) διακοπή λόγω αναποτελεσματικότητας (κρίση θεράποντος)
- Διακοπές λόγω επιθυμίας κύησης – 1 ασθενής επανέναρξη μετά τον τοκετό



Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ανεξαρτήτως συσχέτισης με το belimumab

Έρπης ζωστήρ	4 (σε 3 ασθενείς)
Πυραμιδική συνδρομή	1
Οπτική νευρίτιδα	1
Ψυχωσική συνδρομή (νοσηλεία)	1
Γαστρεντερίτιδα (νοσηλεία)	1
Ρήξη Αχιλλείου τένοντα	1
Αλλεργική αντίδραση	1
Λοίμωξη δέρματος – μαλακών μορίων	1

Η ελληνική εμπειρία με το belimumab

Συμπεράσματα – Κύρια σημεία

- ✓ Το belimumab είναι αποτελεσματικό στην κλινική πράξη σε ασθενείς με μετρίως σοβαρή νόσο
 - ✓ Μείωση δεικτών ενεργότητας
 - ✓ Μείωση εξάρσεων
 - ✓ Μείωση κορτιζόνης
- ✓ Δεν απαντούν ΟΛΟΙ οι ασθενείς
- ✓ Καλύτερη αποτελεσματικότητα σε ορολογικά ενεργούς ασθενείς
- ✓ Έλκη βλεννογόνων > Λευκοπενία > Τριχόπτωση > Αρθρίτιδα > Εξάνθημα
- ✓ ~ 18 % διακοπή λόγω αναποτελεσματικότητας
- ✓ Περιστασιακές ανεπιθύμητες ενέργειες – ασαφής η αιτιολογική συσχέτιση

Ποιό είναι το κατάλληλο προφίλ ασθενους για θεραπεία με belimumab;

- Υφέρπουσα νόσος («smoldering disease”)
 - Κόπωση
 - Αρθραλγίες
 - Εξανθήματα
 - Τριχόπτωση – Έλκη βλεννογόνων
- Αδυναμία μείωσης Pz < 7.5 – 10 mg/d
- Προηγούμενη χρήση ανοσοκατασταλτικών (≥ 1)

Ευχαριστίες

ΠΑΓΝΗ

- Χ. Αδαμίχου
- Π. Σιδηρόπουλος
- Γ. Μπερτσιάς

Α΄ ΠΠΚ, ΓΝΑ «Λαϊκό»

- Σ. Πανόπουλος
- Μ. Τεκτονίδου
- Π. Σφηκάκης

ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»

- Χ. Τσαλαπάκη
- Δ. Βασιλόπουλος

Ασκληπιείο Βούλας

- Σ. Κουτσοβίτη
- Α. Ελέζογλου

- Κ. Μαυραγάνη (Κλινική ΠΦ, ΓΝΑ «Λαϊκό»)
- Α. Erden (Hacettepe University, Ankara)



Όλους τους ασθενείς με
ΣΕΛ που έλαβαν
belimumab και
συμμετείχαν στη μελέτη

ΓΝ «Γ. Γεννηματάς»

- Α. Κλάγκου
- Π. Κωνσταντοπούλου

ΓΝ «Ευαγγελισμός»

- Σ. Κώνστα
- Γ. Κατσίκας

ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

- Δ. Δημοπούλου
- Α. Γαρύφαλλος

Ιδιώτες ρευματολόγοι

- Σ. Ντάλη
- Ι. Καλλιτσάκης

ΠΓΝ «Αττικόν»

- Δ. Μπούμπας