

# Βιολογικές Θεραπείες στο ΣΕΛ:

Ποια και σε ποιον ασθενή;

Γ. Μπερτσιάς  
Ρευματολογική Κλινική ΠΑΓΝΗ  
Ιατρική Σχολή Π.Κ.



Χανιά, 10/11/2018



# Περίπτωση 1 (Α.Π.)

- **Γυναίκα 20 ετών** (άτεκνος, μη-καπνίστρια)
- **ΣΕΛ από 10/2016**
  - Malar rash, SCLE (biopsy-proven), αλωπεκία, άφθες στόματος
  - Πολυαρθρίτιδα
  - φ. Raynaud
  - Λευκοπενία (ναδίρ 1900/μL), ANA 1:640, anti-Ro/SSA+, χαμηλές τιμές C3/C4
- **Αρχική εκτίμηση: 3/2018**
  - Ενεργός νόσος** (SLEDAI = 10, PhGA 2/3), WBC 3000/μL (↓ lymph)
- **Αγωγή**
  - HCQ
  - AZA (διακοπή λόγω επιδείνωσης λευκοπενίας)
  - Prednisone 20 mg/d - πάντα >5 mg/ημ, συχνές αυξήσεις δόσης
- **Προσθήκη p.o. MTX** (15 mg/wk) → γ/ε διαταραχές & ↑ ALT (x3; 138 IU/mL)

# Περίπτωση 1 (Α.Π.)

- **Θεραπευτικές επιλογές??**

- Όσεις μεθυλπρεδνιζολόνης

- MMF

- Belimumab

- Rituximab

- Cyclophosphamide

- Calcineurin inhibitor

# Περίπτωση 1 (Α.Π.)

- **Θεραπευτικές επιλογές??**

- Ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης

- MMF

- Belimumab & ώσεις IV MP (1g x2)**

- Rituximab

- Cyclophosphamide

- Calcineurin inhibitor

# Belimumab: 7 χρόνια μετά τις εγκριτικές μελέτες

- BLISS-52: 865 patients with active SLE
- BLISS-76: 819 patients with active SLE
- **SELENA-SLEDAI (SS)  $\geq 6$**  at screening
- **Autoantibody-positive** (ANA  $\geq 1:80$  and/or anti-dsDNA  $\geq 30$  IU/mL)
- **Stable standard SLE therapy  $\geq 30$  d**
- **No severe active lupus nephritis or severe active CNS lupus**

Treated

Placebo  
+ standard therapy

Belimumab 1 mg/kg  
+ standard therapy

Belimumab 10 mg/kg  
+ standard therapy

- Πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, double-blind, placebo-controlled
- **Στις πρώτες 16 εβδομάδες της μελέτης επιτρεπόταν αύξηση της δόσης φαρμάκων στην ομάδα placebo**
- **1<sup>ο</sup> τελικό σημείο: αποτελεσματικότητα στις 52 εβδομάδες**

# Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών στις μελέτες BLISS-52/76

	BLISS-52 (n=865)	BLISS-76 (n=819)	Pooled data (n=1684)
<b>Demographics</b>			
Sex, female, %	94.9	93.3	94.1
Age, years, mean±SD	35.5±11.1	40.2±11.5	37.8±11.5
<b>Ethnicity, %</b>			
White	26.5	69.5	47.4
Asian	37.8	3.4	21.1
Black	3.5	14.4	8.8
<b>Disease characteristics</b>			
SLE disease duration, years, mean±SD	5.31±5.32	7.52±7.10	6.38±6.35
SELENA-SLEDAI score, mean±SD	9.75±3.76	9.67±3.75	9.71±3.76
<b>BILAG organ domain involvement</b>			
≥1 A or ≥2 B scores, %	58.3	63.5	60.8
≥1 A score, %	19.0	12.1	15.6
<b>Medication, %</b>			
<b>Corticosteroids</b>			
≤7.5 mg/day*	26.6	30.2	28.3
>7.5 mg/day*	69.4	45.9	58.0
Other immunosuppressive agents †	42.2	55.6	48.7
Azathioprine	25.7	20.4	23.1
Methotrexate	9.1	18.6	13.7
Mycophenolate	6.0	16.7	11.2
Cyclosporin	1.5	1.7	1.6
Leflunomide	0.6	1.3	1.0
Antimalarials	67.2	63.4	65.3
NSAID	20.0	40.8	30.1
HMG CoA reductase inhibitors	8.2	10.1	7.6

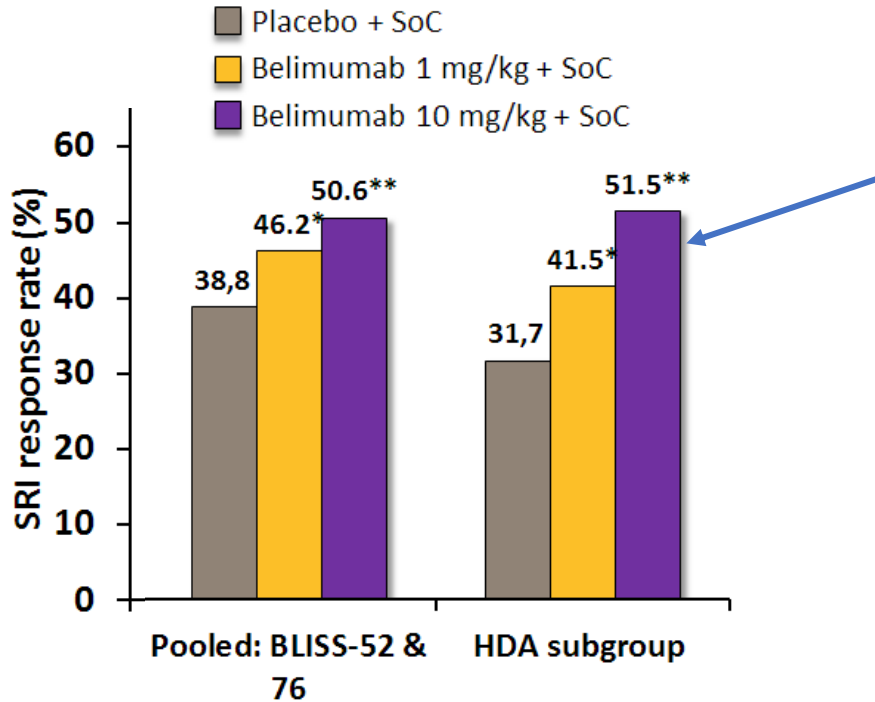
\*Prednisone or prednisone-equivalent dose.

†0.7% of patients received oral cyclophosphamide, 0.4% mizoribine and 0.2% thalidomide. BILAG, British Isles Lupus Assessment Group; HMG CoA, 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory agent; SELENA-SLEDAI, Safety of Oestrogens in Lupus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SLE, systemic lupus erythematosus.

- **47% Καυκάσιοι ασθενείς**
- **Ενεργότητα από:** μυοσκελετικό (60-65%), βλεννογόνους-δέρμα (60-82%), ανοσολογικό (80%), αιμοποιητικό (54%)
- **57% των ασθενών με προσβολή τουλάχιστον 3 οργάνων**
- **Χρήση φαρμάκων**
  - Κορτικοειδή (86%)
  - AZA (23%)
  - MTX (14%)
  - MMF (11%)
  - HCQ (65%)

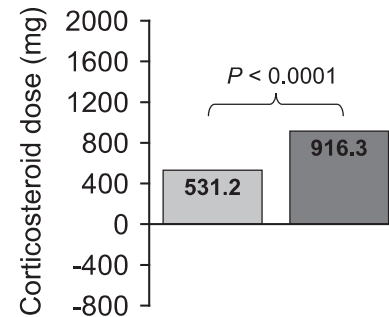
→ 25% υπό 3-πλή αγωγή  
(GC + HCQ + IST)

# Belimumab σε ενεργό ΣΕΛ παρά τη συμβατική θεραπεία

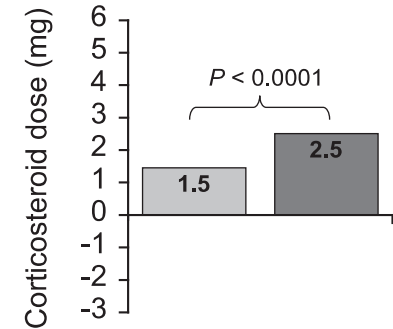


Ενισχυμένο κλινικό όφελος σε ασθενείς με υψηλή ενεργότητα (SLEDAI  $\geq 10$ ,  $\downarrow$  C3/C4,  $\uparrow$  aDNA, χρήση στεροειδών)

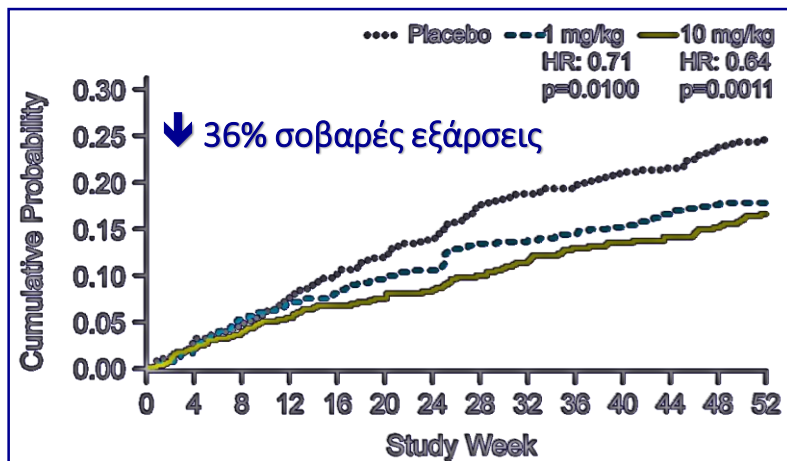
A Mean cumulative change



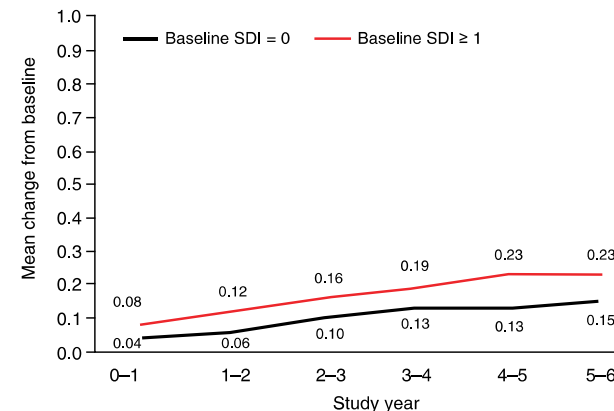
D Mean daily change



■ Belimumab 10 mg/kg plus standard therapy (N=478)



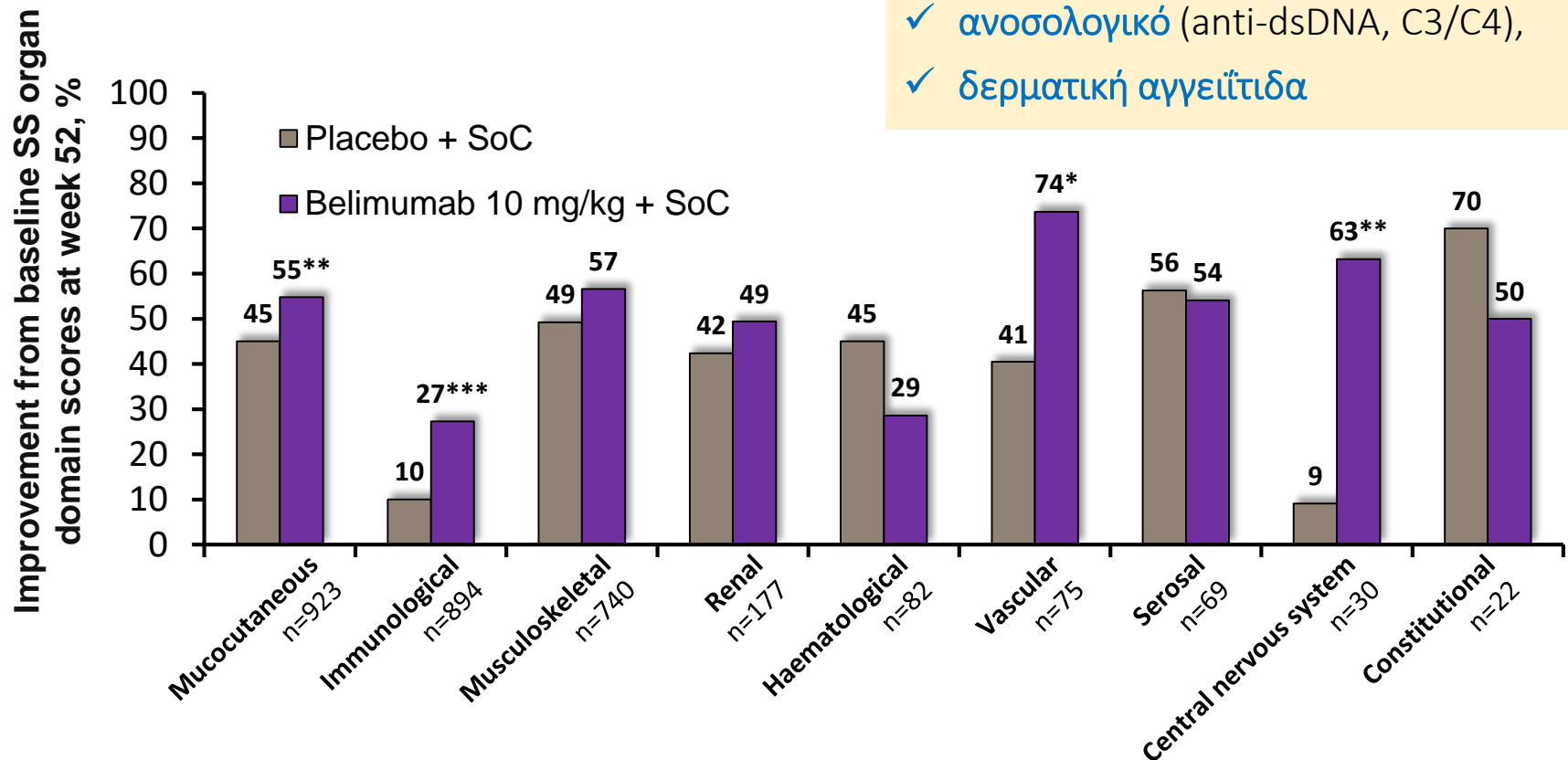
(b)



# Belimumab:

μεγαλύτερη βελτίωση σε:

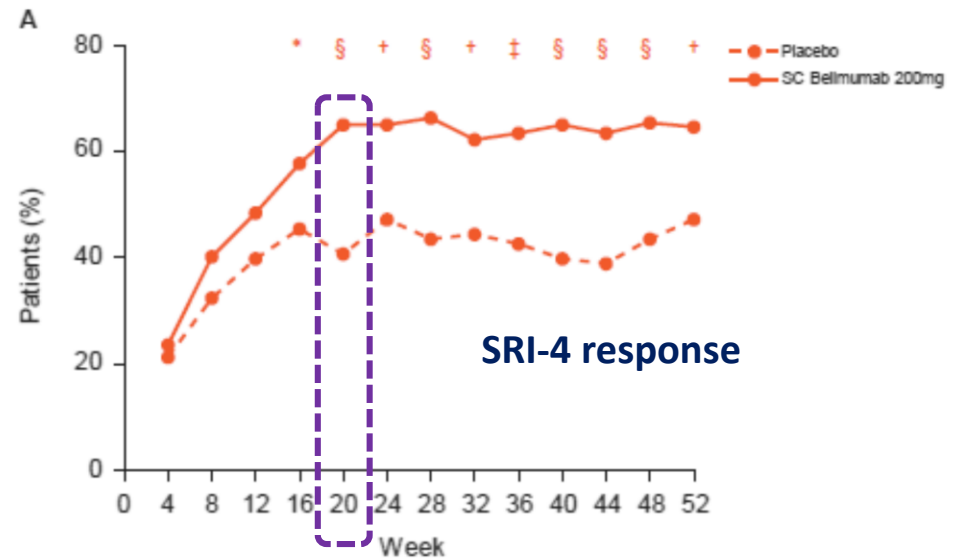
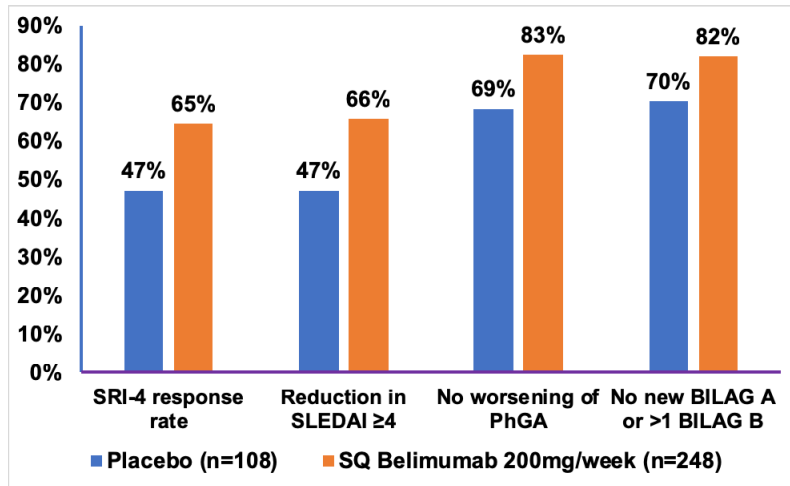
- ✓ **μυοσκελετικό** (αρθρίτιδα),
- ✓ **βλεννογονοδερματικό** (αλωπεκία, έλκη βλεννογόνων, ερύθημα παρειών),
- ✓ **ανοσολογικό** (anti-dsDNA, C3/C4),
- ✓ **δερματική αγγειΐτιδα**



\*  $P < 0.05$ ; \*\*  $P < 0.01$ ; \*\*\*  $P < 0.001$



# Υποδόριο belimumab: ενισχυμένο κλινικό αποτέλεσμα σε anti-DNA+ ΣΕΛ με SLEDAI ≥8



## **Belimumab στο ΣΕΛ: τι δείχνει η εμπειρία μετά τις κλινικές δοκιμές ;;**

### **Απαντήσεις σε συχνά ερωτήματα**

Έχει ένδειξη σε περιπτώσεις με εμμένουσα ενεργότητα ή σε υποτροπιάζουσα νόσο;	✓ Ναι, και στους δύο τύπους
Πρέπει πάντα να συγχορηγούνται στεροειδή;	✓ Όχι. ✓ Ωστόσο, τις περισσότερες φορές συγχορηγούνται τα στεροειδή λόγω ενεργότητας
Σε τι δόση χορηγούνται στεροειδή;	✓ Αναλόγως της ενεργότητας/σοβαρότητας του ΣΕΛ

## Belimumab στο ΣΕΛ: τι δείχνει η εμπειρία μετά τις κλινικές δοκιμές ;;

### Απαντήσεις σε συχνά ερωτήματα

Έχει ένδειξη σε περιπτώσεις με εμμένουσα ενεργότητα ή σε υποτροπιάζουσα νόσο;	✓ Ναι, και στους δύο τύπους
Πρέπει πάντα να συγχωρηγούνται στεροειδή;	✓ Όχι. ✓ Ωστόσο, τις περισσότερες φορές συγχωρηγούνται τα στεροειδή λόγω ενεργότητας
Σε τι δόση χορηγούνται στεροειδή;	✓ Αναλόγως της ενεργότητας/σοβαρότητας του ΣΕΛ
<b>Μπορεί να χορηγηθεί το belimumab αμέσως μετά το Plaquenil;</b>	✓ <b>Ναι, αλλά συνιστάται να έχει χρησιμοποιηθεί τουλάχιστον ένα DMARD/IST</b>
<b>Μπορεί να χορηγηθεί το belimumab μετά από θεραπεία induction με κυκλοσφαμίδη ή rituximab;</b>	✓ <b>Ναι (για τη διατήρηση της ύφεσης ή/και τη μείωση της δόσης στεροειδών)</b>

## Belimumab στο ΣΕΛ: τι δείχνει η εμπειρία μετά τις κλινικές δοκιμές ;;

### Απαντήσεις σε συχνά ερωτήματα

Τι προσδοκούμε από τη θεραπεία με belimumab;

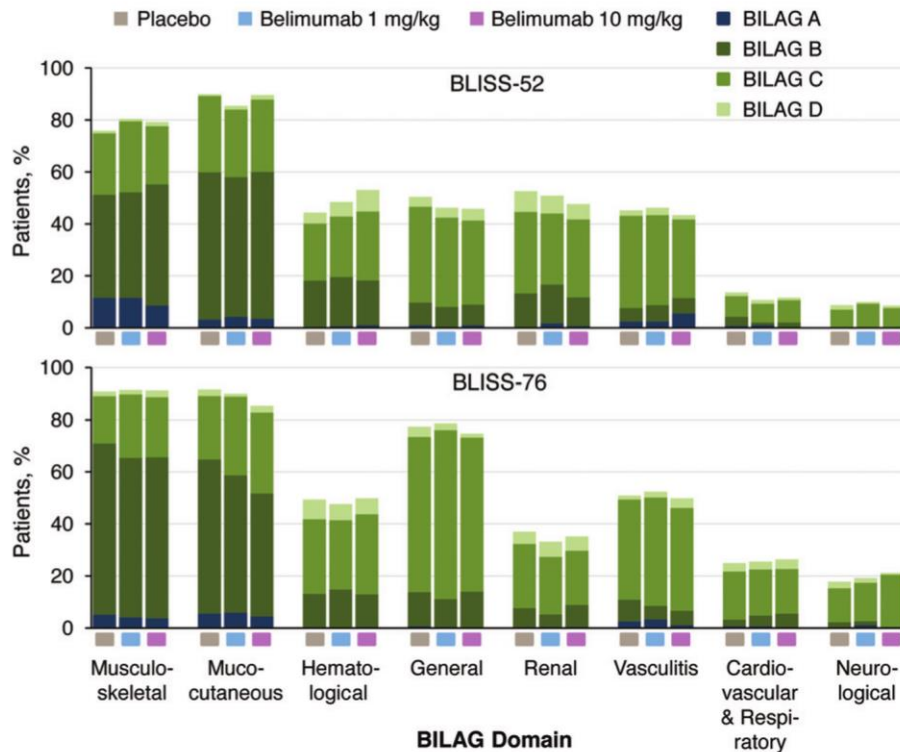
- ✓ Κλινικά σημαντική ανταπόκριση στο **40–50%** στους **6 μήνες**
- ✓ Οι περισσότεροι ασθενείς «μεταπίπτουν» από υψηλή σε μέτρια, ή από μέτρια σε χαμηλή ενεργότητα (*low disease activity/remission: 20%*)
- ✓ Ορισμένοι ασθενείς με ήπια ανταπόκριση στους 6 μήνες μπορεί να βελτιωθούν περαιτέρω στους 6-12 μήνες
- ✓ Μη ανταπόκριση στους 12 μήνες = σίγουρη θεραπευτική αποτυχία

## Belimumab στο ΣΕΛ: τι δείχνει η εμπειρία μετά τις κλινικές δοκιμές ;;

### Απαντήσεις σε συχνά ερωτήματα

<p>Τι προσδοκούμε από τη θεραπεία με belimumab;</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Κλινικά σημαντική ανταπόκριση στο 40–50% στους 6 μήνες</li><li>✓ Οι περισσότεροι ασθενείς «μεταπίπτουν» από υψηλή σε μέτρια, ή από μέτρια σε χαμηλή ενεργότητα (low disease activity/remission: 20%)</li><li>✓ Ορισμένοι ασθενείς με ήπια ανταπόκριση στους 6 μήνες μπορεί να βελτιωθούν περαιτέρω στους 6-12 μήνες</li><li>✓ Μη ανταπόκριση στους 12 μήνες = σίγουρη θεραπευτική αποτυχία</li></ul>
<p><b>Ποιοι παράγοντες προβλέπουν την ανταπόκριση στο belimumab</b></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ <b>Πολυαρθρίτιδα</b> (↑ ανταπόκριση)</li><li>✓ <b>Υψηλή ενεργότητα (SLEDAI ≥10)</b> (↑ ανταπόκριση)</li><li>✓ <b>Anti-DNA+</b> (↑ ανταπόκριση)</li><li>✓ <b>Κάπνισμα</b> (↓ ανταπόκριση)</li><li>✓ <b>Βλάβη οργάνων</b> (↓ ανταπόκριση)</li></ul>

# Έχει θέση το belimumab σε σοβαρό λύκο, με μείζονα προσβολή οργάνου;



Examples of “BILAG B” activity: lupus rash and/or skin vasculitis involving 9–18% of body surface area; moderate pleural effusion without hypoxemia; thrombocytopenia with 20,000–50,000 platelets/ $\mu$ l

❑ Δεν υπάρχουν δεδομένα!

❑ **Μετρίως σοβαρή νόσος** (π.χ. μέτρια ορογονίτιδα, θρομβοπενία >30.000/ $\mu$ L)

- Έναρξη μαζί με υψηλές δόσεις στεροειδών

❑ **Πολύ σοβαρή νόσος**

- Ως αγωγή συντήρησης της ύφεσης
- Πρόληψη υποτροπών / steroid-sparing (**add-on σε MMF**)

❑ **Νεφρίτιδα ΣΕΛ. Add-on σε MMF σε:**

- Εμμένουσα πρωτεϊνουρία >1-2 g/24h μετά τους 12-18 μήνες
- Εξω-νεφρική ενεργότητα

# Περίπτωση 1 (Α.Π.) – συνέχεια

- Εκτίμηση: 10/2018
- Αγωγή
  - HCQ 400 mg/ημ
  - Medrol 4 mg/ημ
  - Belimumab iv (από 21/5/2018) – 4 μήνες
- **Χωρίς βελτίωση. Έξαρση νόσου (SLEDAI 12):** δερματικός λύκος, αλωπεκία, αρθρίτιδα, ↓ C3/C4, θετικά anti-dsDNA (125 IU/mL)
- Χορηγούνται: ώσεις IV MP (2g), po 30 mg/ημ.
- Έναρξη υποδόριας μεθοτρεξάτης 15 mg/εβδ → **διακοπή λόγω ↑ ALT και σοβαρής λευκοπενίας/ουδετεροπενίας**



# Περίπτωση 1 (Α.Π.)

- **Αποτυχία του belimumab;** Διακόπτουμε ή συνεχίζουμε;
- **Θεραπευτικές επιλογές??**
  - MMF
  - Rituximab
  - Cyclophosphamide
  - Calcineurin inhibitor



## Περίπτωση 2 (Μ.Π.)

- **Γυναίκα 40 ετών** (άτεκνος, καπνίστρια)
- **Συννοσηρότητες** (↑ ΔΜΣ, υπέρταση, αγχώδης συνδρομή-κατάθλιψη)
- **ΣΕΛ από 1991**
  - Malar rash, δισκοειδής λύκος, τριχόπτωση, άφθες στόματος
  - Πολυαρθρίτιδα
  - Σπειραματική αιματουρία με ήπια πρωτεϊνουρία <500 mg/24h (βιοψία νεφρού: χωρίς ενδείξεις ΣΝ/δας – αρτηριακή υαλίνωση, ινώδης πάχυνση έσω χιτώνα τοξοειδούς αρτηρίας)
  - Θρομβοπενία ( $60-70 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), ANA 1:160, χαμηλές τιμές C3/C4
- **Αγωγή** (πλημμελής παρακολούθηση)
  - HCQ
  - Περιστασιακή χρήση χαμηλών δόσεων στεροειδών
  - Παλαιότερα χρήση AZA που διεκόπη λόγω ουδετεροπενίας*

## Περίπτωση 2 (Μ.Π.)

- **3/2018. Νοσηλεία λόγω ισχαιμικού ΑΕΕ**

- Πάρεση ΔΕ άνω άκρου, κεντρικού τύπου ΔΕ προσωπικού νεύρου, ΔΕ ημι-υπαισθησία, ΔΕ ομώνυμη ημιανοψία.
- Triplex καρωτίδων: χωρίς αθηρωμάτωση, US καρδιάς: διαστολική δυσλειτουργία
- MRI εγκεφάλου**
  - Περιοχή ↑ T2 σήματος AP μετωπιαία (φλοιός, υποφλοιώδη λευκή ουσία)
  - Πολυάριθμες εστίες ↑ T2/FLAIR σήματος σε περιφερική υποφλοιώδη λευκή ουσία (μετωποβρεγματικά, ημιωειδές κέντρο, ακτινωτός στέφανος)
  - Εντοπισμένη περιοχή γλοιώσης ΔΕ βρεγματικά

- **ΣΕΛ με ενεργότητα**

- SLEDAI = 9 (PhGA 2.5/3):** Υποξύς δερματικός λύκος κορμού/άνω άκρων, πολυαρθρίτιδα (σημαντική), θρομβοπενία 40.000/μL (περιφερικού τύπου)
- Θετικό αντιπηκτικό λύκου**
- Νευρολογική κλινική: ηπαρίνη (στάγδην)

## Περίπτωση 2 (Μ.Π.)

- **Χρειάζεται ανοσοκατασταλτική θεραπεία η ασθενής (μαζί με την αντιπηκτική);**
- **Θεραπευτικές επιλογές??**
  - Όσεις μεθυλπρεδνιζολόνης
  - MMF
  - Belimumab
  - Rituximab
  - Cyclophosphamide

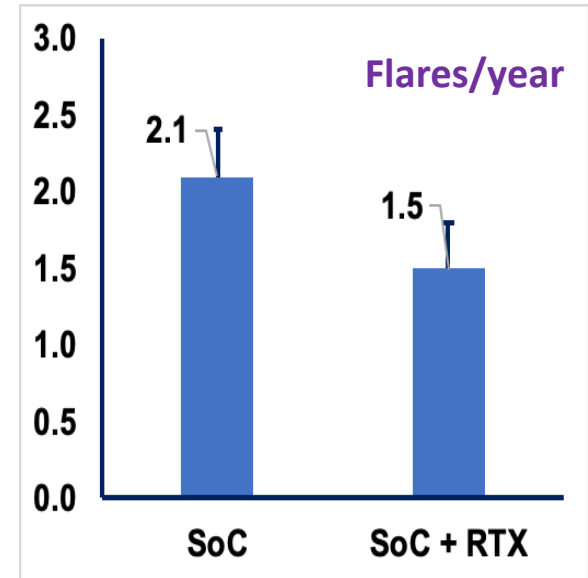
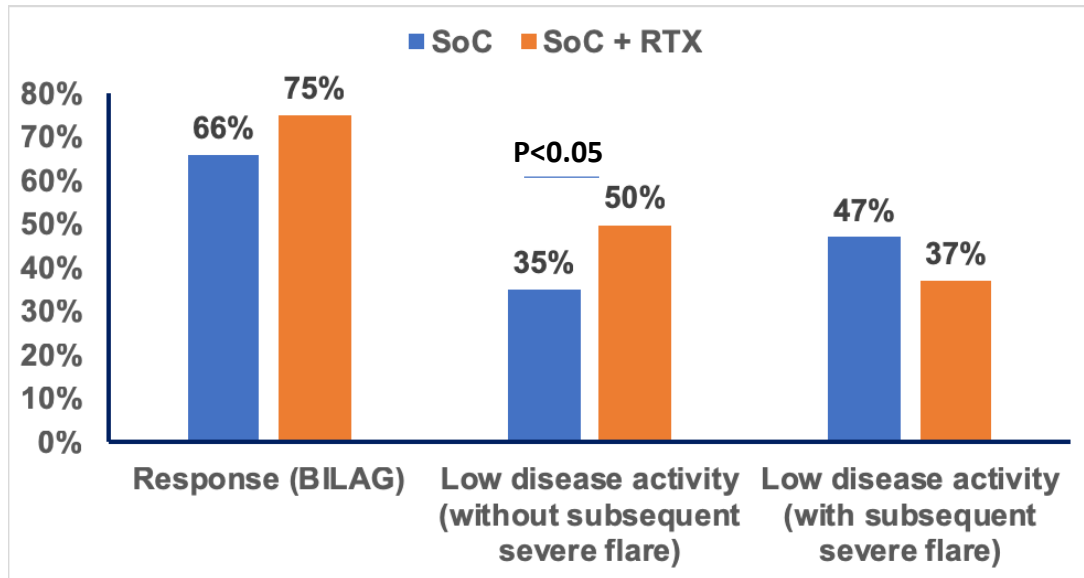
## Περίπτωση 2 (Μ.Π.)

- **Χρειάζεται ανοσοκατασταλτική θεραπεία η ασθενής (μαζί με την αντιπηκτική);**
- **Θεραπευτικές επιλογές??**
  - Ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης
  - MMF
  - Belimumab
  - Rituximab & ώσεις IV MP (1g x3) → πο στεροειδή**
  - Cyclophosphamide

# Rituximab στο ΣΕΛ: αποτυχία στις κλινικές μελέτες, αλλά αποτελεσματικό στην πράξη

EXPLORER: 257 patients

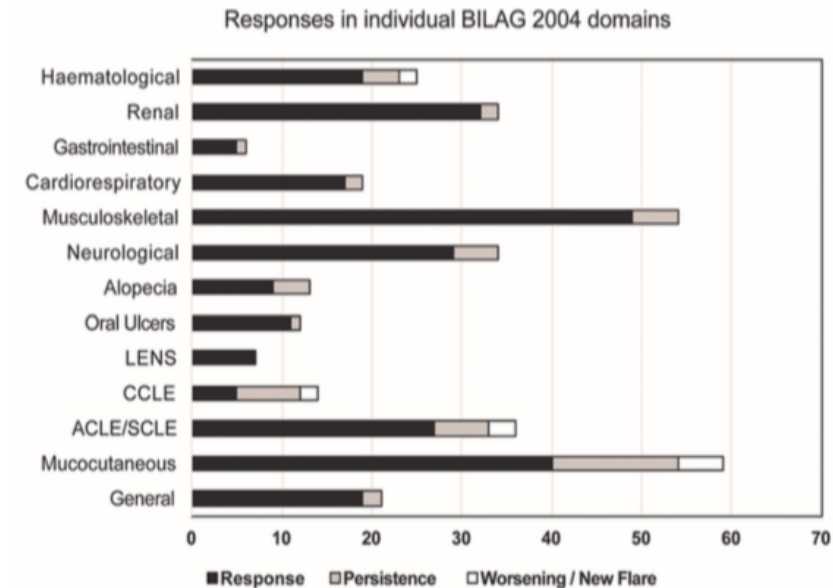
- RTX (1000 mg x2), repeated at 6 mo
- GC: 0.5 – 1 mg/day x2 mo, then tapered
- SoC: AZA, MMF or MTX



## Rituximab (anti-CD20 mAb) σε ενεργό ανθεκτικό ΣΕΛ

- Κυρίως μετά από αστοχία σε πολλαπλές ανοσοκατασταλτικές θεραπείες (συμπεριλαμβανομένης της κυκλοφωσφαμίδης)
- Δεδομένα μη-τυχαιοποιημένα

	Κλινική ανταπόκριση (6 μήνες)
ΣΕΛ (γενικά)	CR: 46% Remission: 18% PR: 34% Αύξηση ενεργότητας: 15-20%
Νευροψυχιατρικός ΣΕΛ	CR: 90%
Αιματολογικός ΣΕΛ	CR: 61% (3 μήνες) PR: 26%
Νεφρίτιδα ΣΕΛ	CR: 51% PR: 34%



Md Yusof MY, et al. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76:1829–36;  
 Cobo-Ibáñez T, et al. *Semin Arthritis Rheum*. 2014; 44: 175-85;  
 Serris A, et al. *Am J Hematol*. 2018; 93: 424-9;  
 McCarthy EM, et al. *Rheumatology*. 2018; 57: 470-9  
 Alshaitki F, et al. *Eur J Rheumatol*. 2018; 5: 118-126

## Rituximab στο ΣΕΛ

### Απαντήσεις σε συχνά ερωτήματα

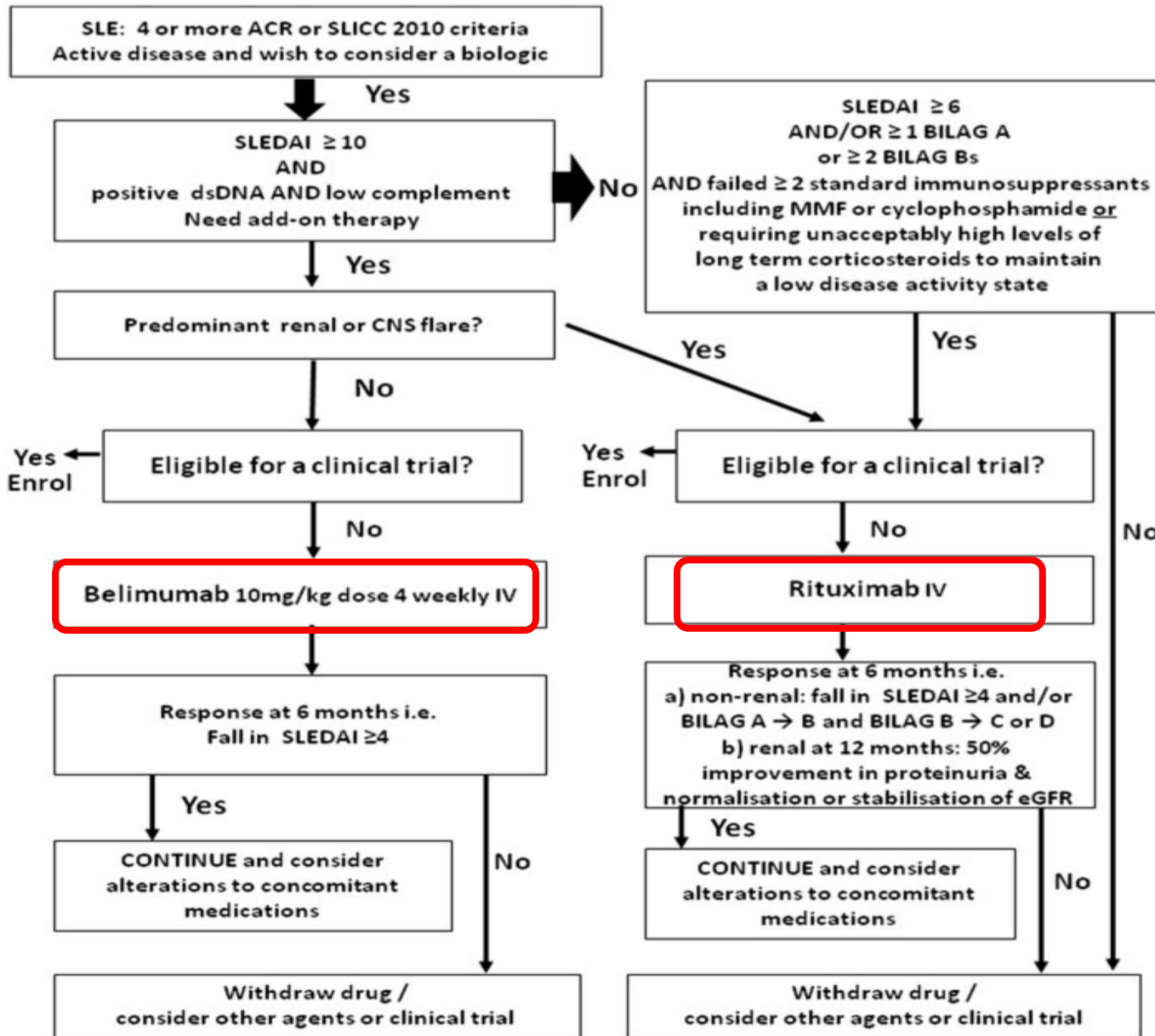
<p>Ποιες είναι οι κυριότερες ενδείξεις;</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Σοβαρή αρθρίτιδα ('Rhusus')</li><li>✓ Αγγειΐτιδα σπλάγχνων</li><li>✓ Νευρολογικός λύκος</li><li>✓ Θρομβοπενία/αιμολυτική αναιμία</li></ul>
<p>Ποιοι παράγοντες προβλέπουν την ανταπόκριση στο rituximab</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Πολυαρθρίτιδα (↑ ανταπόκριση)</li><li>✓ Κυτταροπενίες (↑ ανταπόκριση)</li><li>✓ Anti-DNA+ (↑ ανταπόκριση)</li><li>✓ Βλεννογονοδερματική νόσος (↓/καθυστερημένη ανταπόκριση – ιδίως DLE)</li><li>✓ Νεφρίτιδα (↓/καθυστερημένη ανταπόκριση – ιδίως μικτή V + III/IV)</li></ul>

## **Rituximab στο ΣΕΛ**

### *Απαντήσεις σε συχνά ερωτήματα*

<b>Μονοθεραπεία ή μαζί με ανοσοκατασταλτικό παράγοντα;</b>	✓ Συγχορήγηση στις περισσότερες ανθεκτικές περιπτώσεις νόσου
<b>Χορήγηση ανά 6μηνο ή 'κατ' επίκληση';</b>	✓ Επανάληψη τουλάχιστον ενός 2 <sup>ου</sup> κύκλου θεραπείας σε πλέον ανθεκτικές περιπτώσεις ή σε μερική μόνο κλινική ανταπόκριση
<b>Είναι χρήσιμη η παρακολούθηση των Β-κυττάρων στο περιφερικό αίμα;</b>	✓ Πιθανώς, αλλά όχι ακόμα κοινή πρακτική





## Νέες βιολογικές θεραπείες στο ΣΕΛ;

- **anifrolumab** (anti-IFN $\alpha$ -R): αρνητικά αποτελέσματα μελέτης φάσης III
- **ustekinumab** (anti-IL12/23): θετικά αποτελέσματα μελέτης φάσης II
- **Lupuzor**: αρνητικά αποτελέσματα μελέτης φάσης III
- **Baricitinib** (JAK2 inhibitor): θετικά αποτελέσματα μελέτης φάσης II
- Dapirolizumab (PEG-anti-CD40L): under evaluation
- BTK inhibitor ...