

# Belimumab – nowe możliwości leczenia toczenia rumieniowego układowego

## *Belimumab – new treatment opportunities in systemic lupus erythematosus*

Magdalena Szmyrka-Kaczmarek, Piotr Wiland

Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Department of Rheumatology and Internal Diseases, Wrocław Medical University

**Słowa kluczowe:** belimumab, toczeń rumieniowy układowy.

**Key words:** belimumab, systemic lupus erythematosus.

### Streszczenie

Toczeń rumieniowy układowy (TRU) jest przewlekłym schorzeniem układowym o podłożu autoimmunologicznym, które przebiega z okresami zaostrzeń i remisji. Mimo postępów w leczeniu i wydłużenia życia pacjentów, choroba wciąż jest obciążona poważnym rokowaniem, a długotrwałe leczenie, w tym steroidoterapia, niesie ze sobą liczne skutki niepożądane. Przez ponad 50 lat nie zarejestrowano nowego leku w terapii TRU. Uległo to zmianie w ostatnich latach, kiedy zarejestrowano pierwszy lek biologiczny w terapii TRU – przeciwciało monoklonalne anty-BLyS, belimumab. Lek ten blokuje czynnik wzrostu i różnicowania limfocytów B, a w szeroko zakrojonych badaniach klinicznych okazał się skuteczny i bezpieczny. Jest on szczególnie wskazany do leczenia chorych z aktywną postacią TRU, z wysokim mianem przeciwciał anty-dsDNA i obniżonymi stężeniami dopełniacza oraz chorych „uzależnionych” od terapii steroidami.

Leczenie biologiczne, które bezpośrednio oddziałuje na cytokiny, cząsteczki kostymulujące lub komórki układu odpornościowego, okazało się bardzo skuteczne w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i innych zapaleń stawów. Sukces tego typu terapii zapoczątkował badania nad możliwością rozszerzenia wskazań do ich stosowania.

Toczeń rumieniowy układowy (TRU) jest przewlekłym schorzeniem autoimmunologicznym, przebiegającym z okresami zaostrzeń i remisji, o bardzo zróżnicowanym obrazie klinicznym, z możliwością uszkodzenia licznych narządów. Toczeń charakteryzuje nieprawidłowa aktywacja i różnicowanie limfocytów B oraz synteza liczy-

### Summary

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic systemic autoimmune disease which course is characterized by flares and remissions. Despite the progress in its therapy and longer lifespan of patients it still remains a disease of uncertain prognosis and prolonged therapy, including steroid treatment, carries a burden of many side effects. No new treatment have been accepted in SLE for the last 50 years. It has changed lately, as the first biologic treatment – belimumab, monoclonal antibody anti-BLyS – has been registered in SLE. Belimumab inhibits growth factor for B-lymphocytes and in the large clinical trials has proved safe and efficacious in the treatment of SLE. It is especially indicated in patients with active disease, with positive anti-dsDNA antibodies and low complement and dependent on steroids.

Biological therapy which directly affects cytokines, costimulating particles or the cells of the immunological system has proved to be very efficient in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) and other inflammatory arthritides. The success of such therapies initiated the studies on the opportunities of expanding the indications for their application.

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disorder which has periods of exacerbations and remissions, with a very differentiated clinical picture and a risk of injury to numerous organs. SLE is characterised by the abnormal activation and differentiation of

---

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Magdalena Szmyrka-Kaczmarek, Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, tel. +48 71 734 33 20, faks +48 71 734 33 09.

**Praca wpłynęła:** 17.07.2012 r.

nych autooprzeciwciał skierowanych przeciwko antygenom jądrowym i cytoplazmatycznym, składowym dopełniacza, fosfolipidom i innym. Znaczenie patogenetyczne limfocytów B w TRU obejmuje nie tylko ich zdolność do syntezy autooprzeciwciał, lecz także rolę komórek prezentujących antygen i wpływających na aktywację limfocytów T oraz syntezę licznych cytokin prozapalnych. Dlatego też limfocyty B stanowią potencjalnie istotny cel terapii w TRU.

Terapie celowane na limfocyty B obejmują zastosowanie przeciwciał anti-CD20, co powoduje prawie całkowitą deplecję limfocytów B, oddziaływanie na receptor CD22, który wspomaga przekazywanie sygnału przez BCR oraz oddziaływanie na czynniki wzrostu i różnicowanie limfocytów B. Do tych czynników należy BLYS – czynnik stymulujący limfocyty B. Przeciwciało monoklonalne anti-BLYS, belimumab, zostało przebadane na największej dotychczas populacji chorych i zostało zarejestrowane jako pierwszy lek biologiczny w terapii toczenia rumieniowatego układuowego.

## Białko BLYS i jego funkcja

Białko BLYS (*B lymphocyte stimulator*), zwane też BAFF (*B cell activating factor belonging to TNF family*), składa się z 285 aminokwasów i należy do nadrodziny ligandów czynnika martwicy nowotworów (*tumour necrosis factor* – TNF). Ulega ono ekspresji na komórkach linii mieloidalnej: makrofagach, monocytach, komórkach dendrytycznych. Występuje w postaci przezbłonowego białka typu II i ulega odcięciu z powierzchni komórki przez proteazę furynową – dochodzi do uwolnienia rozpuszczalnego białka o masie 17 kD. Rozpuszczalne białko tworzy homo- lub heterotrimer (z APRIL). Białko BLYS wiąże się z 3 typami receptorów: BCMA (*B cell maturation antigen*) i TACI (*transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor*), z którymi reaguje także białko APRIL (*a proliferation inducing ligand*), oraz z BAFFR (BR3), z którym wiąże się wyłącznie BLYS. BR3 jest głównym receptorem, od którego zależy aktywność biologiczna BLYS.

BLYS jest skutecznym kostymulatorem ekspansji oraz funkcji limfocytów B. Rozpuszczalny rBLYS (rekombinowany) stymuluje *in vitro* proliferację limfocytów B oraz syntezę przeciwciał.

Toczeń rumieniowaty charakteryzuje się nieprawidłową selekcją limfocytów B i wadliwą eliminacją autoreaktywnych limfocytów B. BLYS stanowi ważny czynnik przeżycia, różnicowania i selekcji limfocytów B. Zwiększone stężenie BLYS wpływa na przeżycie poprzez zahamowanie apoptozy limfocytów B produkujących autooprzeciwciała i poprzez „rozluźnienie” kontroli nad selekcją autoreaktywnych limfocytów B może nasilać objawy TRU.

Zdolność do wiązania białka BLYS pojawia się wraz z ekspresją receptora BCR na niedojrzałych limfocytach B CD23+ opuszczających szpik kostny, zwiększa się na eta-

B lymphocytes and the synthesis of numerous autoantibodies targeted against nucleolar and cytoplasmic antigens, complement components, phospholipids and others. The pathogenetic significance of B lymphocytes in SLE includes both their ability to synthesise autoantibodies and the role of cells presenting the antigen and influencing the activation of T lymphocytes and the synthesis of numerous proinflammatory cytokines. Therefore B lymphocytes constitute a potentially significant treatment objective in SLE.

B lymphocyte-targeted therapies include the use of anti-CD 20 antibodies causing nearly absolute depletion of B lymphocytes, influencing the CD22 receptor which supports the transmission of the signal by the B-cell receptor (BCR), and affecting the factors of growth and differentiation of B lymphocytes. These factors include BLYS – B Lymphocyte Stimulator. The anti-BLYS monoclonal antibody belimumab was examined on so far the largest population of patients and registered as the first biological drug in SLE treatment.

## BLYS protein and its function

The BLYS protein (B lymphocyte stimulator), also called BAFF (B cell activating factor belonging to TNF family), is composed of 285 amino acids and belongs to the TNF ligand superfamily. The expression of BLYS takes place on cells of the myeloid lineage: macrophages, monocytes, dendritic cells. It appears in the form of type II transmembrane protein and is cleaved from the cell surface by the furin proteinase to release a soluble protein with a mass of 17 kD. The soluble protein creates homo- or heterotrimers (with APRIL). The BLYS protein binds to 3 types of receptors: BCMA (B cell maturation antigen) and TACI (transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor), with which the APRIL (a proliferation inducing ligand) protein also reacts – and with BAFFR (BR3) bound only by BLYS. BR3 is the main receptor on which the BLYS bioactivity depends.

BLYS is an effective co-stimulator of the expansion and function of B lymphocytes. Soluble (recombined) rBLYS stimulates *in vitro* proliferation of B lymphocytes and the synthesis of antibodies.

Systemic lupus is characterised by abnormal B lymphocyte selection and defective elimination of self-reactive B lymphocytes. BLYS constitutes an important factor of B lymphocyte survival, differentiation and selection. The elevated BLYS concentration affects survival by antagonising the apoptosis of autoantibody-producing B lymphocytes and by “relaxing” the control of the selection of self-reactive B lymphocytes may aggravate the SLE symptoms.

The ability to bind to BLYS protein appears together with the expression of BCR receptor on the immature CD23+ B lymphocytes leaving the bone marrow. It increases at the

pie komórek przejściowych (TR) i jest największa na komórkach strefy brzeżnej (MZ) i folikularnej (FO).

W przypadku nowo powstałych i dojrzałych pierwotnych komórek B interakcja z BLYS/BR3 jest konieczna dla ich przeżycia. Zależny od BLYS sygnał przeżycia dotyczy stadiów przejściowych różnicowania limfocytów B. Rozpoczyna się po opuszczeniu szpiku kostnego i następuje w śledzionie i krążeniu. Stadium to stanowi drugi główny punkt kontrolny umożliwiający eliminację autoreaktywnych limfocytów B przed etapem dojrzewania.

Interakcja z białkiem BLYS powoduje przekazanie sygnału przeżycia i wejście w stadium dojrzałe, preimmunologiczne (FO i MZ). W tych stadiach sygnał BLYS jest nadal konieczny dla przeżycia.

Młode limfocyty B posiadające receptory autoreaktywne są eliminowane na 2 etapach – w szpiku (poprzez delecję komórek o dużym powinowactwie BCR do własnych antygenów lub utratę autoreaktywności i edycję receptorów) oraz w krążeniu i śledzionie, gdzie limfocyty o mniejszej awidności do własnych antygenów stają się anergiczne i są usuwane.

Limfocyty B z ekspresją Ig typową dla chorób z autoagresji (anty-dsDNA) są eliminowane na etapie komórek przejściowych. Ten etap jest zależny od interakcji BLYS-BR3 – nadmiar BLYS powoduje, że kłony autoreaktywne nie ulegają selekcji tylko przeżywają i dojrzewają.

W związku z tym białko BLYS pełni następujące funkcje: reguluje homeostazę pierwotnych komórek B poprzez wpływ na liczbę dojrzałych, preimmunologicznych komórek B, kontrolując ich ostatni etap dojrzewania i czas przeżycia, a ponadto odgrywa istotną rolę w utrzymaniu tolerancji limfocytów B. Duże stężenia BLYS sprzyjają przeżyciu limfocytów B autoreaktywnych na etapie kontroli TR [1, 2].

## BLYS u zwierząt doświadczalnych

Myszy modyfikowane genetycznie, które nie mają białka BLYS, wykazują znaczne zmniejszenie ilości (ale nie całkowity brak) dojrzałych limfocytów B, bez wpływu na liczbę wczesnych niedojrzałych limfocytów B, a także zmniejszenie wyjściowego stężenia immunoglobulin oraz odpowiedzi Ig na antygeny T-zależne i T-niezależne.

Egzogenne podanie lub nadekspresja BLYS u zwierząt doświadczalnych powoduje hiperplazję limfocytów B, syntezę autoprzeciwciał i objawy zbliżone do występujących w TRU i zespole Sjögrena (naciek limfocytarny gruczołów, synteza autoprzeciwciał, hipergammaglobulinemia, kompleksy immunologiczne, uszkodzenie nerek).

Modyfikowane genetycznie myszy podatne na TRU (NZBxNZW F1 i MRL-*lpr/lpr*) mają zwiększone stężenia krążącego BLYS [1, 2].

stage of transitional cells (TR) and reaches its peak at the cells of the marginal (MZ) and follicular (FO) zone.

In the case of newly created and mature primordial B cells the interaction with BLYS/BR3 is vital for their survival. The BLYS-dependent survival signal relates to transitional stages of B lymphocyte differentiation. It begins after they have left the bone marrow and takes place in the spleen and blood circulation. This stage is the second main control point allowing the elimination of the self-reactive B lymphocytes prior to the maturity stage.

Interaction with BLYS protein causes transfer of the survival signal and entry of the mature, pre immune stage (FO and MZ). In these stages the BLYS signal is still vital for survival.

Immature B lymphocytes with self-reactive receptors are eliminated at 2 stages – in the bone marrow (via deletion of cells with a high BCR relationship to their own antigens or via loss of self-reactivity – edition of receptors) as well as in the spleen and blood circulation where lymphocytes with lower avidity to their own antigens become anergic and are removed.

B lymphocytes with Ig expression typical for autoimmune diseases (anti-dsDNA) are eliminated at the stage of transitional cells. This stage depends on BLYS-BR3 interaction – due to the surplus of BLYS, the self-reactive clones are not selected but survive and mature.

In relation to the above, the BLYS protein performs the following functions: regulates the homeostasis of the primordial B cells by influencing the number of mature, pre immune B cells and controlling the last stage of their maturity and survival time, and plays an important role in the maintenance of B lymphocyte tolerance. High BLYS concentrations contribute to the survival of self-reactive B lymphocytes at the TR control stage [1, 2].

## BLYS in experimental animals

Genetically modified mice without BLYS protein demonstrate a significant reduction (but not total lack) of mature B lymphocytes with no impact on the early immature B lymphocytes, as well as a reduction in the initial concentration of immunoglobulins and Ig response to T-dependent and T-independent antigens.

Exogenous BLYS treatment of experimental animals or BLYS overexpression in experimental animals results in B lymphocyte hyperplasia, synthesis of autoantibodies and symptoms similar to SLE and Sjögren syndrome (lymphocytic infiltration of glands, synthesis of autoantibodies, hypergammaglobulinaemia, immunological complexes, kidney impairment).

Genetically modified mice prone to SLE (NZBxNZW F1 and MRL-*lpr/lpr*) have elevated concentration levels of circulating BLYS [1, 2].

Podawanie myszom z TRU NZBxNZW F1 i MRL-*lpr/lpr* rozpuszczalnego receptora TACI-Ig, który wiązał BLyS, hamowało postęp choroby i poprawiało przeżycie. Podane z wektorem wirusowym TACI-Ig powodowało stałą syntezę TACI-Ig, ustąpienie hipergammaglobulinemii i obniżenie miana autoprzeciwciał.

## BLyS a toczeń rumieniowaty układowy

U chorych na TRU wykazano zwiększone stężenia krążącego białka BLyS. Dotyczy to 20–30% chorych [1, 2]. Białko to ma masę 17 kD i stanowi formę „złuszczonej” z powierzchni komórek. Stwierdzono nie tylko większe stężenia krążącego BLyS, ale także większą aktywność biologiczną tego białka. Korelowało ono z mianem autoprzeciwciał silniej niż z ogólnym stężeniem immunoglobulin. Potwierdza to fakt, że limfocyty B autoreaktywne są bardziej wrażliwe na działanie BLyS niż ogólna pula limfocytów B [2].

W badaniach prospektywnych stężenia BLyS były stale zwiększone u 25% chorych na TRU i przejściowo wzrastały u dalszych 25%. Glikokortykosteroidy wywierają efekt hamujący BLyS [2].

Toczeń rumieniowaty charakteryzuje nieprawidłowe usuwanie komórek apoptotycznych, co wiąże się z uwalnianiem własnych autoantygenów wewnątrzkomórkowych w ciałkach apoptotycznych. Antygeny te (ssDNA, dsDNA, RNP) mogą aktywować receptory Toll-podobne, co powoduje wzrost ekspresji BLyS. Ponadto interferon (IFN), którego regulacja w TRU jest nieprawidłowa, może nasilać ekspresję BLyS – w ten sposób BLyS i IFN współdziałają w patogenezie TRU [1].

## Belimumab

Belimumab (Benlysta, HGS) jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG-1, które wiąże rozpuszczalne ludzkie białko BLyS i poprzez zapobieganie interakcji z receptorami hamuje jego aktywność biologiczną. U chorych na TRU przeciwciało to selektywnie zmniejsza liczbę podtypów limfocytów B CD20+ i krótko żyjących komórek plazmatycznych oraz przeciwciał anty-dsDNA. Terapia nie ma wpływu na komórki B pamięci oraz długo żyjące komórki plazmatyczne.

W badaniach klinicznych oceniane są też trzy inne substancje, których mechanizm działania jest ukierunkowany na interakcje z BLyS: atacicept, blisibimod i tabalumab. W niedalekiej przyszłości będzie można ocenić, czy leczenie tymi preparatami będzie miało istotne znaczenie w skuteczności i bezpieczeństwie leczenia TRU, ponieważ ich punkt uchwytu nie jest tożsamy z tym, jaki ma belimumab. Przykładowo atacicept wiąże i neutralizuje nie tylko BLyS, ale również APRIL.

Do tej pory belimumab został przebadany w badaniach klinicznych na największej populacji chorych z TRU, pochodzących z różnych regionów świata.

In mice with SLE (NZBxNZW F1 and MRL-*lpr/lpr*) treated with soluble TACI-Ig receptor bound to BLyS, the progress of the disease was delayed and the survival rate was improved. TACI-Ig administered together with virus vector resulted in constant TACI-Ig synthesis, remission of hypergammaglobulinaemia and reduction in the number of autoantibodies.

## BLyS and SLE

In patients with SLE elevated concentrations of circulating BLyS protein were demonstrated. It concerns 20–30% of patients [1,2]. The protein has a mass of 17 kD and constitutes the form “cleaved” from the cell surface. It was found that not only were the concentrations of circulating BLyS elevated but also the bioactivity of this protein was increased. This correlated with the number of autoantibodies more strongly than with the general concentration of immunoglobulins. This confirmed the fact that self-reactive B lymphocytes are more sensitive to BLyS than the general pool of B lymphocytes [2].

In prospective studies the BLyS concentrations were elevated permanently in 25% of patients with SLE and temporarily in a further 25% of patients. Glucocorticosteroids have a suppressive effect on BLyS [2].

Systemic lupus is characterised by abnormal removal of apoptotic cells which is connected with the release of intercellular autoantigens in apoptotic bodies. These antigens (ssDNA, dsDNA, RNP) may activate Toll-like receptors, causing an increase of BLyS expression. Moreover, interferon (IFN), the regulation of which is abnormal in SLE, may exacerbate BLyS expression – in this way BLyS and IFN cooperate in SLE pathogenesis [1].

## Belimumab

Belimumab (Benlysta, HGS) is a fully human monoclonal antibody (IgG1) that binds to soluble human BLyS protein and by preventing its interactions with receptors inhibits its bioactivity. In patients with SLE this antibody selectively reduces the number of CD20+ subtypes of B lymphocytes, short-lived plasma cells and anti-dsDNA antibodies. The therapy does not affect the memory B cells and long-lived plasma cells.

In clinical trials another three substances – atacicept, blisibimod and tabalumab – with the mechanism of action targeted at interactions with BLyS are being evaluated. In the near future it will be possible to assess if the treatment with these preparations could be of significance for the efficacy and safety of SLE treatment because their anchor point is not identical to that of belimumab. For example, atacicept binds to and neutralises not only BLyS, but also APRIL.

Until now belimumab has been examined in clinical trial on the largest population of SLE patients from various regions of the world.

## Badania kliniczne z belimumabem

### Badanie II fazy

Badanie II fazy z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, objęło 449 chorych z USA i Kanady [3]. Kryteriami włączenia były: spełnienie kryteriów TRU wg ACR, aktywność choroby wyrażona w skali SLEDAI  $\geq 4$ , ANA lub anty-dsDNA obecne w wywiadzie (nie konieczne przy skriningu). Z badania wykluczono chorych z aktywnym toczniowym zapaleniem nerek lub aktywnym toczniem ośrodkowego układu nerwowego oraz leczonych uprzednio lekiem biologicznym, cyklosporyną, cyklofosfamidem lub dużymi dawkami glikokortykosteroidów (100 mg). Chorzy otrzymywali belimumab w dawce 1 mg/kg m.c., 4 mg/kg m.c., 10 mg/kg m.c. lub placebo w dodatku do standardowej terapii immunosupresyjnej w dniach 0, 14., 28., a następnie co 28 dni przez 56 tygodni. Punkty końcowe stanowiły spadek SELENA SLEDAI w 24. tygodniu leczenia oraz czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia.

W badaniu tym nie osiągnięto pierwotnych punktów końcowych. Stwierdzono istotne wydłużenie czasu do wystąpienia zaostrzenia między 24. a 52. tygodniem w grupie belimumabu. Wskazuje to na rolę belimumabu w stabilizacji aktywności choroby, co wymaga czasu.

Spośród badanych chorych wyodrębniono grupę serologicznie aktywną (71,5% osób z wykrywalnymi przeciwciałami przeciwjądrowymi lub anty-dsDNA). Grupa ta liczyła więcej Afroamerykanów, cechowała ją niższa średnia wieku, większa aktywność choroby (większy średni wynik w skali SLEDAI, większe średnie dawki glikokortykosteroidów), większa częstość zajęcia narządów charakterystycznych dla tocznia (nerki, układ krwiotwórczy), niższy poziom składowych dopełniacza i częściej wykrywalny BlyS w surowicy (51% vs 24% w całej grupie chorych). U tych chorych stwierdzono statystycznie istotne obniżenie SELENA SLEDAI, poprawę PGA (*Physician Global Assessment* – ogólna ocena aktywności choroby wg lekarza), poprawę jakości życia – składowej zdrowia fizycznego skali SF-36 oraz mniej zaostrzeń choroby.

Badanie wykazało, że lek był aktywny biologicznie – powodował deplecję ok. 60–70% komórek CD20+, zmniejszenie liczby komórek B naiwnych, aktywowanych i plazmacytoidalnych, początkowy wzrost i powrót do wartości wyjściowych komórek B pamięci, bez istotnego wpływu na liczbę komórek plazmatycznych. Obserwowano zmniejszenie miana przeciwciał anty-dsDNA o 29%, a ogólnie liczby immunoglobulin mniej więcej o 10%, co potwierdza selektywny wpływ leku na limfocyty B autoreaktywne. Badanie to wykazało bezpieczeństwo leku – liczba zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych i infekcji, była zbliżona do liczby w grupie otrzymującej placebo [3].

## Clinical trials with belimumab

### Phase 2 study

The Phase 2 study, designed as a randomized, double-blind, placebo-controlled study, included 449 patients from the USA and Canada [3]. The inclusion criteria were as follows: meeting the American College of Rheumatology (ACR) SLE criteria, disease activity expressed in SLEDAI (SLE Disease Activity Index scale)  $\geq 4$ , ANA or anti-dsDNA in medical history (not necessarily at the screening). Patients with active lupus nephritis or active central nervous system lupus and previously treated with a biological drug, cyclosporine, cyclophosphamide or high doses of glucocorticosteroids (100 mg) were excluded from the study. The patients received belimumab at a dose of 1 mg/kg of body mass, 4 mg/kg of body mass, 10 mg/kg of body mass or placebo in addition to standard immunosuppressive therapy on days 0, 14 and 28, then every 28 days for 56 weeks. The endpoints were the decrease of SELENA SLEDAI score at week 24 and time to first SLE flare.

The primary endpoints in this study were not met. A significant increase of time to flare between week 24 and week 52 in the belimumab group was confirmed. This indicates the role of belimumab in the stabilisation of the disease activity, which requires time.

The group of serologically active patients (71.5% with detectable antinuclear antibodies or anti-dsDNA) was separated from the study population. The group included more African Americans, and was characterised by lower average age, higher disease activity (higher average SLEDAI score, higher average doses of glucocorticosteroids), higher involvement frequency of organs characteristic for lupus (kidneys, haemopoietic system), reduced levels of complement subcomponents and more often detectable BlyS in serum (51% vs. 24% in the total study population). In these patients a statistically significant reduction of SELENA SLEDAI, PGA (*Physician Global Assessment* – general assessment of the disease activity by the physician) improvement, improvements in the quality of life – component of physical health as measured by SF-36 and reduction in disease flares were determined.

The study demonstrated that the drug was bioactive – it caused the depletion of ca 60–70% of CD20+ cells, reduction in the number of naive activated B cells, activation of B cells and plasmacytoid cells, and initial increase and return to the initial values of memory B cells with no significant impact on the number of plasma cells. The reduction in the titre of anti-dsDNA autoantibodies by 29% and in general in the number of immunoglobulins by ca 10% was observed, thus confirming the selective impact of the drug on self-reactive B lymphocytes. The study demonstrated the safety of the drug – the number of adverse events including serious adverse events and infections was close to the numbers in the placebo group [3].

Na podstawie analizy badania fazy II opracowano nowy wskaźnik odpowiedzi na leczenie w toczniu, czyli SRI (*SLE Responder Index*) [4]. Obejmuje on 3 składowe: poprawę wskaźnika SELENA SLEDAI o  $\geq 4$  punkty, bez pogorszenia PGA o  $> 0,3$  punktu oraz bez nowego BILAG A lub więcej niż 1 nowy BILAG B. Wskaźnik ten pozwala na lepsze określenie zmniejszenia aktywności choroby przy równoczesnej pewności, że oprócz obniżenia globalnego wskaźnika aktywności tocznia nie doszło do jego zaostrzenia w poszczególnych narządach, co określa wskaźnik BILAG [4].

## Badania III fazy

### Badanie BLISS 52

Było to wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, które objęło 865 chorych na TRU (głównie z Ameryki Łacińskiej, Europy Wschodniej i Azji) spełniających kryteria ACR, z aktywną chorobą (SLEDAI  $\geq 6$ ), bez aktywnego zajęcia nerek i ośrodkowego układu nerwowego, aktywnych serologicznie (z wykrywalnymi ANA lub anti-dsDNA) [5]. W czasie badania chorzy byli randomizowani do 3 grup – otrzymujących belimumab w dawce 1 mg/kg m.c. lub 10 mg/kg m.c., lub placebo wraz ze standardową terapią immunosupresyjną (leki przeciwmalaryczne, immunosupresyjne, glikokortykosteroidy). Punkt końcowy stanowił odsetek chorych uzyskujących odpowiedź określoną wskaźnikiem SRI w 52. tygodniu leczenia.

Obie dawki belimumabu, 1 mg/kg m.c. i 10 mg/kg m.c., wykazały istotną przewagę nad placebo w 52. tygodniu pod względem odsetka odpowiedzi na leczenie wyrażonej indeksem SRI (placebo – 44% vs 1 mg – 51%,  $p = 0,012$  – vs 10 mg – 58%,  $p = 0,0006$ ), istotnie większy odsetek odpowiedzi stwierdzono już w 16. tygodniu w przypadku dawki 10 mg/kg m.c. i w 28. tygodniu przy dawce belimumabu 1 mg/kg m.c.

Obniżenie aktywności choroby, określone jako zmniejszenie wskaźnika SELENA SLEDAI o przynajmniej 4 punkty, było istotnie częstsze w obu grupach chorych leczonych belimumabem niż w grupie placebo (placebo – 46%, 1 mg – 53%,  $p = 0,018$ , 10 mg – 58%,  $p = 0,024$ ). U większego odsetka chorych leczonych belimumabem nie wykazano wzrostu aktywności choroby w poszczególnych grupach narządów, ocenianego jako niewystąpienie nowego BILAG A ani więcej niż jednego nowego BILAG B w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. U większej liczby chorych w grupach leczonych belimumabem stwierdzono stabilizację aktywności choroby wyrażoną jako brak pogorszenia wskaźnika PGA w 52. tygodniu. Leczenie belimumabem spowodowało zmniejszenie częstości zaostrzeń oraz wydłużenie czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia w czasie 52 tygodni leczenia. Prawie 70% badanych stosowało wyjściowe dawki glikokortykosteroidów

Based on the phase 2 study analysis the new SLE Responder Index (SRI) was developed [4]. The index includes 3 components: improvement in SELENA SLEDAI score of 4 points or greater, no worsening in Physician's Global Assessment of more than 0.3 and no new BILAG A or more than 1 new BILAG B. The index allows better determination of the reduction in disease activity and at the same time assures that apart from the reduction in the global lupus activity index there was no disease flare in individual organs, which is determined by the BILAG index [4].

## Phase 3 studies

### BLISS 52 study

This was a multicenter randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 study including 865 patients with SLE (primarily from Latin America, Eastern Europe and Asia) who met ACR criteria, with active disease (SLEDAI  $\geq 6$ ), without active kidney and central nervous system involvement, serologically active (with detectable ANA or anti-dsDNA) [5]. In the course of the study the patients were randomized to 1 of 3 treatment groups receiving belimumab at a dose of 1 mg/kg of body mass, belimumab at a dose of 10 mg/kg of body mass, or placebo together with a standard immunosuppressive therapy (antimalarial drugs, immunosuppressants, glucocorticosteroids). The endpoint was the patient response rate at week 52, as defined by SRI.

Both belimumab doses, 1 mg/kg of body mass and 10 mg/kg of body mass, demonstrated significant superiority versus placebo at week 52 as regards the patient response rate as measured by the SLE Responder Index (placebo: 44% vs. 1 mg – 51%,  $p = 0.012$  vs. 10 mg – 58%,  $p = 0.0006$ ). A significantly higher patient response rate was determined already at week 16 in the case of belimumab dose of 10 mg/kg of body mass and at week 28 in the case of belimumab dose of 1 mg/kg of body mass.

The reduction in disease activity, defined as an improvement in SELENA SLEDAI score of 4 points or greater, was significantly more frequent in both belimumab treatment groups versus the placebo treatment group (placebo – 46%, 1 mg – 53%,  $p = 0.018$ , 10 mg – 58%,  $p = 0.024$ ). In a greater percentage of patients treated with belimumab no recurrence of the disease activity was demonstrated in individual organ domains measured as no occurrence of new BILAG A or no more than 1 new BILAG B compared to the placebo treatment group. In a higher number of patients in belimumab treatment groups the stabilisation of disease activity was confirmed measured as no worsening of PGA at week 52. The treatment with belimumab resulted in the reduction of the frequency of flares and delayed time to first SLE disease flare in the 52 weeks of treatment. Nearly 70% of the study subjects received  $>7.5$  mg per day of glucocorticosteroids at baseline. A sig-

większe niż 7,5 mg/dobę. Obniżenie dawki o minimum 25% lub do dawki poniżej 7,5 mg/dobę w tygodniach od 40. do 52. obserwowano istotnie częściej w grupie otrzymującej 1 mg/kg m.c. belimumabu niż w grupie przyjmującej placebo. W grupie leczonej mniejszą dawką GKS niż 7,5 mg, chorzy leczeni belimumabem istotnie rzadziej zwiększali dawkę GKS w porównaniu z chorymi przyjmującymi placebo. Belimumab wywołał więc istotny efekt umożliwiający zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów.

Jakość życia, określana składową fizyczną kwestionariusza SF-36, uległa istotnej poprawie u chorych leczonych belimumabem w porównaniu z chorymi przyjmującymi placebo.

Obie dawki belimumabu powodowały zwiększenie lub normalizację stężenia składowych dopełniacza już od 4. tygodnia leczenia, zmniejszały miano przeciwciał anti-dsDNA już od 8. tygodnia oraz zmniejszały hipergammaglobulinemię.

Częstość zdarzeń niepożądanych oraz infekcji była podobna w grupie leczonej i w grupie placebo. Rodzaj infekcji był podobny we wszystkich trzech grupach. Częstość występowania reakcji na wlew była podobna w każdej z grup. Ciężkie reakcje z nadwrażliwości były liczbowo częstsze w grupie belimumabu niż w grupie placebo, odnotowano 3 reakcje anafilaktyczne (2 w grupie otrzymującej 1 mg/kg m.c. belimumabu, 1 w grupie 10 mg/kg m.c.) po pierwszej dawce leku, w 2 przypadkach nastąpiły ciężkie reakcje z obrzękiem naczynioruchowym [5].

### Badanie BLISS 76

Wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, objęło 819 chorych na toczeń układowy spełniających kryteria ACR, z aktywną chorobą (SLEDAI  $\geq$  6), bez aktywnego toczniowego zapalenia nerek lub zajęcia układu nerwowego, aktywnych serologicznie (z wykrywalnymi ANA lub anti-dsDNA) [6]. Grupa badana miała stosunkowo aktywną postać choroby, co było wyrażone średnią wartością SLEDAI 9,7 oraz obecnością BILAG A1/B2 u 64% chorych. Belimumab podawano w dawce 1 mg/kg m.c. lub 10 mg/kg m.c. w dniach 0, 14., 28. i co 28 dni przez 76 tygodni.

Pierwotny punkt końcowy skuteczności stanowił odsetek odpowiedzi SRI uzyskany w 52. tygodniu leczenia – został on osiągnięty dla dawki 10 mg/kg m.c. belimumabu (43,2% vs 33,5% placebo,  $p = 0,017$ ). Chorzy leczeni dawką 1 mg/kg m.c. mieli liczbowo więcej odpowiedzi SRI niż grupa otrzymująca terapię standardową i placebo, ale różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej.

Odsetki odpowiedzi SRI w 76. tygodniu były większe liczbowo w grupach belimumabu niż w grupie placebo, jednak różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. Następnie oceniano odpowiedź na leczenie ze zmodyfikowanym wskaźnikiem SRI, który wymagał większego obniżenia war-

nificantly higher percentage of patients in the 1 mg/kg of body mass belimumab treatment group vs. the placebo group had their average glucocorticosteroids dose reduced by at least 25% from baseline or to 7.5 mg per day or less during the period from week 40 to week 52. In the group treated with a glucocorticosteroid dose lower than 7.5 mg, the patients treated with belimumab significantly more rarely increased their glucocorticosteroids dose versus the placebo group. Thus belimumab had a significant effect of allowing the reduction in glucocorticosteroid dose.

Health-related quality of life (HRQOL) improvement as measured by the SF-36 physical health component score was significantly greater in both belimumab treatment groups vs. the placebo group.

Both doses of belimumab resulted in the increase or normalisation of the concentration of the complement components already from week 4, reduced the titre of anti-dsDNA antibodies already from week 8 and reduced hypergammaglobulinaemia.

The rates of adverse events and infections was comparable between belimumab and placebo treatment groups. The type of infections was similar in all three groups. The rate of infusion reaction was similar in all three groups. The number of severe hypersensitivity reactions was higher in the belimumab group versus the placebo group, 3 anaphylactic reactions were noted (2 in 1 mg/kg of body mass belimumab group, 1 in 10 mg/kg of body mass belimumab group) after the first dose of the drug, and in 2 cases severe reactions with angioedema [5].

### BLISS 76 study

The multicenter randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 study included 819 patients with SLE, meeting the ACR criteria, with active disease (SLEDAI  $\geq$  6), without active lupus nephritis and central nervous system involvement, serologically active (with detectable ANA or anti-dsDNA) [6]. The sample group had a relatively active form of the disease expressed by the average SLEDAI of 9.7 and the presence of BILAG A1/B2 in 64% of patients. Belimumab was administered at a dose of 1 mg/kg of body mass, or of 10 mg/kg of body mass on days 0, 14 and 28, then every 28 days for 76 weeks. The primary efficacy endpoint was the SRI response rate at week 52 – it was met by belimumab 10 mg/kg of body mass (43.2% vs. 33.5% placebo,  $p = 0.017$ ). The patients treated with belimumab at a dose of 1 mg/kg of body mass had more SRI responses than the standard therapy and the placebo group; this difference however did not reach the level of statistical significance.

The percentage of SRI responses at week 76 was higher in belimumab treatment groups versus the placebo group; this difference, however, did not reach the level of statistical significance. Furthermore, the response rate with mod-

tości SLEDAI (od  $\geq 5$  do  $\geq 10$ ). Przy tych zastrzonych kryteriach odpowiedzi zwiększyła się różnica w odsetku odpowiedzi uzyskanym w tygodniu 52. i 76. przy leczeniu dawką 10 mg/kg m.c. w stosunku do placebo.

Odsetek chorych, u których uzyskano obniżenie wskaźnika SELENA SLEDAI o  $\geq 4$  punkty w 52. tygodniu, był większy w grupie przyjmującej belimumab w dawce 10 mg/kg m.c. niż w grupie placebo (46,5 vs 35,3%,  $p = 0,006$ ). Obniżenie dawki sterydów było możliwe u większego odsetka osób leczonych belimumabem niż placebo, lecz różnica ta nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Nie stwierdzono również istotnych różnic w poprawie wskaźnika jakości życia SF-36 pomiędzy grupami leczonymi belimumabem i placebo.

Ryzyko wystąpienia ciężkich zaostrzeń choroby do 76. tygodnia leczenia uległo istotnemu zmniejszeniu u chorych leczonych obiema dawkami belimumabu. Belimumab powodował szybkie i trwałe obniżenie miana przeciwciał anty-dsDNA oraz wzrost poziomu składowych dopełniacza C3 i C4 w porównaniu z placebo. Obie dawki belimumabu powodowały zmniejszenie liczby limfocytów B (CD20+) w tygodniu 24., 52. i 76. Podobnie obniżeniu uległa liczba komórek plazmatycznych, nie obserwowano różnic w liczbie komórek T i komórek B pamięci.

## Bezpieczeństwo i tolerancja belimumabu w badaniach z randomizacją i otwartych

Częstość zdarzeń niepożądanych, infekcji, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych, chorób nowotworowych i zgonów była zbliżona w badanych grupach. W grupie belimumabu odnotowano 3 zgony: 1 z przyczyn nieznanych, 1 z powodu zatrzymania krążenia w przebiegu zaostrzenia TRU z zajęciem wielu narządów oraz 1 z powodu raka jajnika.

Liczba ciężkich zakażeń w grupach leczonych chorych była zbliżona, żadne z nich nie doprowadziło do zgonu, w grupie belimumabu wystąpiło 1 zakażenie oportunistyczne – rozszkana infekcja cytomegalowirusowa. Reakcje na wlew leku wystąpiły częściej u osób leczonych belimumabem niż w grupie placebo, nie wystąpiły reakcje anafilaktyczne. Częstość reakcji na wlew zmniejszyła się po 2. i 3. wlewie. Reakcje te ustępowały po podaniu leków przeciwhistaminowych i/lub prednizonu [6].

Spśród 364 chorych, którzy ukończyli roczne podwójnie ślepe badanie kliniczne (placebo, 1, 4 lub 10 mg/kg m.c. w skojarzeniu ze standardową terapią), 345 osób zostało zakwalifikowanych do 24-tygodniowego otwartego badania [7]. Przez 24 tygodnie przyjmowali oni taką samą dawkę belimumabu lub dawkę 10 mg/kg m.c.; natomiast chorzy, którzy do tej pory otrzymywali placebo, dostawali belimumab w dawce 10 mg/kg m.c. Następnie 296 chorych, którzy osiągnęli właściwą odpowiedź kliniczną,

ified SRI was assessed; the modified SRI required a higher improvement in SLEDAI (from  $\geq 5$  to  $\geq 10$ ). With these stricter criteria the difference between the percentage of responses obtained at week 52 and 76 in the belimumab 10 mg/kg of body mass group vs. placebo was more significant.

The proportion of patients with a reduction in SELENA SLEDAI score of at least 4 points by week 52 was higher in the belimumab 10 mg/kg of body mass group vs. the placebo group (46.5 vs. 35.3%,  $p = 0.006$ ). The percentage of patients who had their average steroid dose reduced was higher in the belimumab group versus the placebo group but this difference did not reach the level of statistical significance. The improvement in the health-related quality of life as measured by the SF-36 score was not significantly different between the belimumab and placebo treatment groups.

The risk of occurrence of severe SLE disease flares by week 76 was significantly reduced in both doses of belimumab treatment groups. Belimumab contributed to the fast and permanent reduction in the titre of anti-dsDNA antibodies and the increase in C3 and C4 complement levels subcomponents vs. placebo. Both doses of belimumab caused a reduction in the number of B lymphocytes (CD20+) at week 24, 52 and 76. Similarly, the number of plasma cells was reduced. A difference in the number of T cells and memory B cells was not observed.

## Safety and tolerance of belimumab in randomised and open label clinical trials

The rate of adverse events, infections including serious adverse events, cancer diseases and fatalities was comparable between the treatment groups. There were 3 deaths in the belimumab group, 1 for unknown reasons, 1 due to cardiac arrest in the course of SLE disease flare with the involvement of many organs, and 1 due to ovarian cancer.

The number of severe infections in all treatment groups was comparable, with no fatalities; in the belimumab group 1 opportunistic infection – disseminated cytomegalovirus infection – was reported. Infusion reactions were reported more often in patients on belimumab compared to the patients on placebo. The rate of infusion reactions fell after the 2<sup>nd</sup> and the 3<sup>rd</sup> infusion. These reactions ceased to occur following the administration of antihistamines and/or prednisone [6].

Among 364 patients who completed the 1-year, double-blind clinical trial (placebo, 1, 4 or 10 mg/kg of body mass in addition to standard therapy) 345 patients were enrolled in a 24-week open label study [7]. For 24 weeks they received the same dose of belimumab or belimumab at a dose of 10 mg/kg of body mass, whereas the patients previously on placebo received belimumab at a dose of 10 mg/kg of body mass. Afterwards, 296 patients who obtained the proper clinical response con-



kontynuowało wlewy belimumabu raz w miesiącu w ramach badania długoterminowego.

W tym badaniu oceniano przede wszystkim bezpieczeństwo leku w rocznych przedziałach czasowych w odniesieniu do 100 pacjentolat. Czteroletnia obserwacja (1165 pacjentolat) dowiodła, iż częstość objawów niepożądanych, ciężkich objawów niepożądanych, reakcji okołoinfuzyjnych, zakażeń, procesów nowotworowych, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych w skali 3. i 4. stopnia oraz wykluczenia z leczenia z powodu objawów niepożądanych była na podobnym poziomie jak w ramach badania klinicznego z randomizacją lub mniejsza. Do najczęstszych objawów niepożądanych należały: bóle stawów, zakażenie górnych dróg oddechowych, bóle głowy, zmęczenie i nudności. W czasie 4-letniej obserwacji obserwowano tylko w jednym przypadku poważne objawy reakcji po wlewie leku. Częstość poważnych zakażeń zmniejszyła się z 5,9 do 3,4/100 pacjentolat i nie wykazano, aby przeważały specyficzne typy zakażeń [7].

### Jacy chorzy są najlepszymi kandydatami do leczenia anty-BLyS?

Na podstawie jedno- i wieloczynnikowej analizy w łącznej populacji chorych, którzy wzięli udział w badaniach III fazy z belimumabem, wyodrębniono czynniki wyjściowe, które prognozują lepszą odpowiedź na leczenie [8].

Ogólnie, są to wskaźniki większej aktywności choroby: wysokie miano anty-dsDNA i małe stężenie składowych dopełniacza, aktywność choroby  $\geq 10$  w skali SLEDAI oraz konieczność stosowania glikokortykosteroidów.

Spśród całej populacji leczonej w badaniach BLISS u 52% badanych stwierdzono niskie stężenie dopełniacza i obecność przeciwciał anty-dsDNA, 2/3 z tych chorych miało dużą aktywność choroby  $\geq 10$  w skali SELENA SLEDAI, prawie wszyscy wymagali leczenia glikokortykosteroidami.

Chorzy z dużą aktywnością choroby, którzy spełniali powyższe kryteria, wykazali lepszą odpowiedź na leczenie belimumabem niż chorzy, którzy tych kryteriów nie spełniali. Lepszy efekt terapii u tych chorych wykazano dla dawki 10 mg/kg m.c. niż dla dawki 1 mg/kg m.c. Odsetek chorych z SELENA SLEDAI  $\geq 10$ , którzy uzyskali w 52. tygodniu leczenia SRI, wynosił 63,2% dla dawki 10 mg/kg m.c. i 58% dla dawki 1 mg/kg m.c. oraz 44,3% dla grupy otrzymującej standardową terapię immunosupresyjną i placebo ( $p < 0,001$ ). Odpowiednie odsetki uzyskania odpowiedzi SRI u chorych z niskim poziomem składowych dopełniacza i obecnymi przeciwciałami anty-dsDNA wynosiły 51,5% dla belimumabu w dawce 10 mg/kg m.c., 41,5% dla belimumabu w dawce 1 mg/kg m.c. oraz 31,7% dla osób leczonych standardową terapią immunosupresyjną ( $p < 0,001$ ).

U chorych w tej podgrupie korzystny wpływ leczenia występował także po wyeliminowaniu anty-dsDNA i składo-

tinued to receive the belimumab infusions once per month in the framework of a long-term study.

In this study predominantly the drug safety was assessed in 1-year intervals against 100 patient years. The four-year observation (1165 patient years) proved that the rate of adverse events, serious adverse events, infusion-related reactions, infections, malignancies and laboratory abnormalities of the 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> degree and exclusion from the treatment due to side effects was comparable to a randomised clinical trial or decreased. The most frequent side effects included joint pain, infection of the upper respiratory tract, headache, fatigue and nausea. In the course of the 4-year observation only one case of serious infusion reaction symptoms was reported. The rate of serious infections decreased from 5.9 to 3.4 per 100 patient years and it was not demonstrated that specific types of infections prevailed [7].

### Which patients are the best candidates for anti-BLyS treatment?

Based on a single-factor and multi-factor analysis within the total population of patients participating in the Phase 3 study with belimumab the initial factors were distinguished that anticipate a better response to the treatment [8].

In general, there are indicators of increased disease activity: low concentrations of complement components high titre of anti-dsDNA, disease activity SLEDAI  $\geq 10$  and the need to receive glucocorticosteroids.

Among the total population treated within the BLISS studies in 52% of patients a low concentration of complement and the presence of anti-dsDNA antibodies were established; 2/3 of those patients demonstrated high disease activity, SELENA SLEDAI  $\geq 10$ , and almost all patients required glucocorticosteroid therapy.

Patients with high disease activity who met the above criteria showed a better response to belimumab treatment compared to patients who did not meet these criteria. A better treatment outcome in these patients was demonstrated for a dose of 10 mg/kg of body mass versus a dose of 1 mg/kg of body mass. The proportion of patients with SELENA SLEDAI  $\geq 10$  who obtained SRI at week 52 was 63.2% for a dose of 10 mg/kg of body mass and 58% for a dose of 1 mg/kg of body mass and 44.3% in a group on standard therapy and placebo ( $p < 0.001$ ). The respective percentages of SRI in patients with a low level of complement components and the presence of anti-dsDNA antibodies were 51.5% for belimumab at a dose of 10 mg/kg of body mass, 41.5% for belimumab at a dose of 1 mg/kg of body mass and 31.7% in those receiving the standard immunosuppressive therapy ( $p < 0.001$ ).

In patients within this subgroup the favourable effect of the treatment lasted also after the elimination of anti-

wych dopełniacza ze skali SELENA SLEDAI, co wskazywało na pozytywny efekt kliniczny belimumabu poza wpływem na aktywność serologiczną choroby. Istotne różnice w odsetku odpowiedzi na leczenie SRI pomiędzy grupą otrzymującą belimumab w dawce 10 mg/kg m.c. a placebo obserwowano już w 8. tygodniu leczenia.

Dalsze analizy przeprowadzone w podgrupie chorych z niskim poziomem składowych dopełniacza i obecnymi przeciwciałami anti-dsDNA dotyczyły stosowanej dawki glikokortykosteroidów, zaostrzeń choroby oraz jakości życia. Stwierdzono, że wśród chorych stosujących GKS w dawce wyjściowej większej niż 7,5 mg/dobę u większego odsetka osób w grupie belimumabu można było obniżyć dawkę o 25% lub poniżej 7,5 mg w tygodniach od 40. do 52. i w 52. oraz u mniejszej liczby chorych w tej grupie trzeba było zwiększyć dawkę GKS w porównaniu z grupą leczoną standardowo i placebo. Wykazano, że belimumab istotnie zmniejszał ryzyko pierwszego ciężkiego zaostrzenia choroby oraz odsetek zarówno ciężkich, jak i wszystkich zaostrzeń. Jeżeli chodzi o jakość życia, to belimumab istotnie zmniejszał nasilenie zmęczenia mierzone skalą FACIT (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) w 52. tygodniu leczenia oraz poprawiał składową zdrowia fizycznego skali jakości życia SF-36 [8].

Na podstawie analizy wyników obu badań III fazy pod kątem wpływu belimumabu na aktywność choroby w poszczególnych narządach ocenianych w skali SLEDAI i BILAG stwierdzono, że belimumab przyniósł największą poprawę w zakresie układu mięśniowo-szkieletowego i zmian skórno-słuzówkowych oraz zaburzeń immunologicznych. Może to być uwarunkowane faktem, że dwa pierwsze układy były zajęte u największej grupy badanych chorych. U chorych z aktywną chorobą (SLEDAI > 10, wysokie miano przeciwciał anti-dsDNA, niski poziom dopełniacza) stwierdzono ponadto większą odpowiedź niż w grupie placebo w zakresie zapalenia naczyń i zajęcia nerek. Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i aktywne toczniowe zapalenie nerek dyskwalifikowało jednak chorych jako uczestników badań [9].

### **Stan rejestracji belimumabu oraz praktyczne uwagi dotyczące jego podawania**

W dniu 14 lipca 2011 r. Komisja Europejska wydała pozwolenie na wprowadzenie do obrotu preparatu Benlysta® (belimumab) w dawce 10 mg/kg m.c. jako terapii dla dorosłych pacjentów z seropozytywnym TRU o wysokim stopniu aktywności choroby (np. z obecnością przeciwciał przeciwko dsDNA i z niskim poziomem dopełniacza) pomimo stosowania standardowego leczenia. Wcześniej – w marcu 2011 r. – ten preparat został zatwierdzony do stosowania w toczniu przez amerykańską FDA. Charak-

terystycznym było wyłączenie przeciwciał przeciwko dsDNA i składowych dopełniacza z skali SELENA SLEDAI, co wskazywało na pozytywny efekt kliniczny belimumabu, apart from the impact on the serological activity of the disease. Significant differences in the percentage of SRI response to treatment between the group on belimumab 10 mg/kg of body mass and the group on placebo were observed already at week 8.

Further analyses performed in the subgroup of patients with a low level of complement components and the presence of anti-dsDNA antibodies concerned the applied dose of glucocorticosteroids, disease flares and the quality of life. It was found that among patients who received > 7.5 mg per day of glucocorticosteroids at baseline, a higher percentage of patients in the belimumab treatment group vs. the standard therapy and placebo group had their average glucocorticosteroid dose reduced by at least 25% from baseline or to 7.5 mg per day or less during the period from week 40 to week 52 and in week 52 and a lower percentage of patients in this group vs. the standard therapy and placebo group had to have their glucocorticosteroid dose increased. It was demonstrated that belimumab significantly reduced the risk of the first severe disease flare and the percentage of both severe and all flares. As regards the quality of life, belimumab significantly reduced the fatigue measured according to a FACIT (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) at week 52 and improved the component of physical health as measured by SF-36 [8].

Based on the results of the analysis of both phase 3 studies regarding belimumab's impact on the disease activity in individual organ domains as measured by SLEDAI and BILAG score it was found that belimumab brought about the best improvement in the area of the musculoskeletal system, lesions of skin and mucous membranes and immunological disorders. This may be preconditioned by the fact that the first and the second system mentioned above were involved in the largest number of study subjects. Moreover, in patients with active disease (SLEDAI > 10, high titre of anti-dsDNA antibodies, low complement level) the response rate was higher vs. the placebo group as regards vasculitis and kidney involvement. Nevertheless, central nervous system involvement and active lupus nephritis disqualified patients from enrolment in the studies [9].

### **Registration status of belimumab and practical comments on its administration**

On 14 July 2011 the European Commission granted marketing authorization for Benlysta® (belimumab) 10 mg/kg as an add-on therapy in adult patients with active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (SLE), with a high degree of disease activity (e.g. positive anti-dsDNA and low complement level), despite standard therapy. Earlier that year – in March 2011 – this prepara-

terystyka produktu leczniczego (ChPL) obowiązująca w Unii Europejskiej wymienia grupy pacjentów, u których działanie belimumabu nie zostało zbadane, w tym pacjentów z toczeniem z zajęciem OUN lub ciężką aktywną nefropatią toczniową.

Lek jest sprzedawany jako proszek 120 mg do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, czyli tzw. rekonstytucji. Przygotowywany roztwór produktu rozcieńcza się w 250 ml roztworu soli fizjologicznej; należy przy tym pamiętać, że nie można do rozcieńczania tego produktu stosować zamiennie 5-procentowego roztworu glukozy. Sam wlew powinien trwać godzinę, ale okres od momentu rekonstytucji do zakończenia wlewu nie powinien przekraczać 8 godzin.

Zaleca się podawanie belimumabu, przynajmniej dwa pierwsze wlewy, w warunkach szpitalnych, gdzie będzie możliwy nadzór nad chorymi w ciągu pierwszych kilku godzin po wlewie, ponieważ czasami mogą się pojawiać reakcje nadwrażliwości o charakterze opóźnionym. Kolejne wlewy należy podawać w gabinecie, w którym jest dostęp do sprzętu i leków umożliwiających przeciwdziałanie ciężkim reakcjom z nadwrażliwości. O takich potencjalnych reakcjach muszą być poinformowani sami chorzy. Aby zapobiec wystąpieniu objawów w czasie infuzji, można podać wcześniej lek przeciwhistaminowy wraz z lekiem przeciwgorączkowym.

Lek podaje się w dawce 10 mg/kg m.c. w dniach 0, 14, i 28., a następnie co 4 tygodnie. W przypadku braku efektu leczenia w ciągu 6 miesięcy podawania belimumabu należy rozważyć przerwanie terapii.

Należy zachować ostrożność przy podawaniu belimumabu razem z innymi lekami działającymi na komórki B lub cyklofosfamidem, ponieważ nie badano konsekwencji stosowania takiego skojarzenia leków. Biorąc pod uwagę wyniki i dogłębną analizę dotychczasowych badań klinicznych, warto pokusić się o przedstawienie propozycji z praktycznego punktu widzenia, jakich chorych należy rozważać w kwalifikacji do leczenia belimumabem. Oprócz oczywistych kryteriów kwalifikacji wynikających z zapisów rejestracyjnych, takich jak:

- pewne rozpoznanie toczenia rumieniowatego układowego (potwierdzone udokumentowaniem spełnienia  $\geq 4$  kryteriów klasyfikacyjnych TRU wg ACR),
- duży stopień aktywności choroby (np. z obecnością przeciwciał przeciwko dsDNA i z niskim poziomem dopełniacza), należy przeanalizować kwestię nieskuteczności terapii standardowej.

Duża aktywność choroby może być wyrażona liczbą punktów w skali SELENA SLEDAI ( $\geq 6$  punktów), szczególnie wtedy, gdy ogólna ocena stanu choroby wg lekarza wynosi  $\geq 2$  (w skali 3-punktowej PGA, gdzie 0 = mała aktywność lub jej brak, a 3 = ciężka postać) oraz konieczne było stosowanie w ostatnim czasie (przynajmniej przez 3 miesiące)

tion received approval from the American FDA as a therapy in patients with lupus. The summary of product characteristics (SmPC) in force in the European Union lists patient groups which have not been studied with belimumab, including severe active CNS lupus or severe active lupus nephritis.

The drug is supplied as a 120 mg powder for intravenous infusion and should be reconstituted and diluted. The reconstituted solution is diluted to 250 ml in sodium chloride injection; it should be noted that the product may not be diluted with 5% glucose solution. The infusion itself should last over a period of 1 hour but the total time from reconstitution to completion of infusion should not exceed 8 hours.

It is recommended that the drug – or at least its first two infusions – be administered in a hospital environment where the patient may be monitored in the first hours following the infusion because sometimes delayed hypersensitivity reactions may occur. The subsequent infusions should be administered in a room with access to equipment and drugs enabling the handling of severe hypersensitivity reactions. The patients should be informed about such potential reactions. In order to prevent the occurrence of such symptoms during the infusion the patient may be given an antihistamine together with a febrifuge.

The drug should be administered at a dose of 10 mg/kg of body mass on days 0, 14 and 28, then every 4 weeks. If the treatment does not bring effects within six months of belimumab administration, discontinuation of the treatment should be considered.

Caution should be exercised when administering belimumab in conjunction with other drugs affecting B cells or with cyclophosphamide as the consequences of such drug combination have not been tested.

Considering the results and in-depth analysis of the clinical studies performed so far, it is worth trying to present a practical proposal as to which patients could be considered as qualifying for belimumab treatment. Apart from the obvious qualification criteria determined in the registration provisions, such as the following:

- reliable SLE diagnosis (confirmed with the documentation of meeting 4 or more ACR SLE qualification criteria),
- high disease activity degree (e.g. positive anti-dsDNA and low complement level), the inefficacy of the standard therapy should be analysed.

High disease activity may be expressed as a significant SELENA-SLEDAI score ( $\geq 6$ ), especially when the overall physician assessment of the disease status is  $\geq 2$  (as measured by the 3-point PGA scale where 0 = small activity or its lack, and 3 = severe form) and the necessity to receive during recent months (at least 3 months) average (7.5 mg/day – 30 mg/day) or high ( $\geq 30$  mg/day) doses of steroids in prednisone equivalent.

średnich (7,5 mg/dobę – 30 mg/dobę) lub dużych ( $\geq 30$  mg/dobę) dawek steroidów w przeliczeniu na prednizon.

Kwalifikacja do podawania belimumabu powinna być także rozważana wówczas, gdy u pacjenta stwierdza się częste nawroty choroby (przynajmniej jedno zaostrzenie zgodne z definicją zmodyfikowanej *SLE Flare Index* w czasie ostatnich 12 miesięcy lub krótszym) występujące w czasie podawania kortykosteroidów i standardowej terapii, takiej jak stosowanie chlorochiny, hydroksychlorochiny, metotreksatu, azatiopryny, mykofenolanu mofetylu lub cyklosporyny.

## Podsumowanie

Belimumab jest pierwszym lekiem biologicznym zarejestrowanym do leczenia TRU. Udowodniono jego skuteczność poprzez zmniejszanie aktywności choroby, zmniejszanie częstości zaostrzeń, wydłużenie czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia oraz efekt oszczędzający glikokortykosteroidy. Ma to szczególne znaczenie, ponieważ przewlekła kortykosteroidoterapia jest przyczyną licznych powikłań TRU, takich jak cukrzyca, nadciśnienie, miażdżycza naczyń, osteoporoza i zwiększona skłonność do infekcji. Belimumab poprawia ponadto jakość życia chorych na TRU i zmniejsza odczuwane przez nich zmęczenie. Lek ten szybko i trwale obniża miano przeciwciał anty-dsDNA oraz normalizuje poziom składowych dopełniacza.

Lek powinien być stosowany szczególnie u chorych na TRU z aktywną postacią choroby (SELENA SLEDAI  $\geq 10$ ), z podwyższonym mianem przeciwciał anty-dsDNA i ze zmniejszonym poziomem składowych dopełniacza oraz u chorych wymagających stałego stosowania średnich i dużych dawek GKS. Może być cenną alternatywą terapeutyczną u chorych, u których nie udaje się uzyskać spowolnienia aktywności choroby, mimo stosowania konwencjonalnych leków immunosupresyjnych. Lek ten ma korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa.

---

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

## Piśmiennictwo

### References

1. Cancro MP, D'Cruz DP, Khamashta M. The role of B lymphocyte stimulator BlyS in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 2009; 119: 1066-1073.
2. Stohl W. BlySfulness does not equal blissfulness in systemic lupus erythematosus: a therapeutic role of BlyS antagonists. In: Stohl W (ed). *B Cell Tropic Factors and B Cell Antagonism in Autoimmune Disease*. *Curr Dir Autoimmun Basel, Karger, 2005; 8: 289-304.*

The qualification for belimumab treatment should be taken into consideration also when frequent recurrences of the disease have been diagnosed in the patient (at least one flare according to the definition of the modified SLE Flare Index in the period of the last 12 months or shorter) during the corticosteroid and standard therapy including treatment with chloroquine, hydroxychloroquine, methotrexate, azathioprine, mycophenolate mofetil or cyclosporine.

## Closing remarks

Belimumab is the first biological drug registered as an SLE therapy. Its efficacy was proven as regards the reduction in disease activity, reduction in the flare rate, delay of time to the first disease flare and glucocorticosteroids sparing effect. This is of special significance as chronic corticosteroid therapy is the cause of many SLE complications including diabetes, hypertension, arteriosclerosis, osteoporosis and increased susceptibility to infections. Moreover, belimumab improves the quality of life of patients with SLE and reduces the fatigue they feel. The drug reduces the number of anti-dsDNA antibodies quickly and permanently and effects normalisation of the level of complement components.

Belimumab should be used in particular in patients with active SLE (SELENA SLEDAI  $\geq 10$ ), increased titre of anti-dsDNA antibodies and decreased complement component level and in patients requiring the permanent use of medium and high doses of glucocorticosteroids. Moreover, it may present a valuable therapeutic alternative for patients in whom the attempts to reduce the disease activity have not been successful despite the use of conventional immunosuppressives. The drug has a favourable efficacy and safety profile.

---

*The authors declare no conflict of interest.*

3. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, et al. A phase II, randomized, double blind, placebo controlled, dose ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1168-1178.
4. SFurie R, Petri M, Wallace DJ, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1143-1151.
5. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomized, placebo controlled, phase III trial. *Lancet* 2011; 377: 721-731.

6. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2011;63:3918-3930.
7. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, et al.; on Behalf of the LBSL02/99 Study Group. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012 Jun 5. doi: 10.1002/art.34564.
8. Van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Annals Rheum Dis* (2012) doi:10.1136/annrheumdis-2011-200937.
9. Manzi S, Sanchez-Guerrero J, Merrill JT, et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2011-200831.