



OPEN ACCESS

## CLINICAL SCIENCE

## Efficacy and safety of sequential therapy with subcutaneous belimumab and one cycle of rituximab in patients with systemic lupus erythematosus: the phase 3, randomised, placebo-controlled BLISS-BELIEVE study

Cynthia Aranow <sup>1</sup>, Cornelia F Allaart,<sup>2</sup> Zahir Amoura <sup>3</sup>, Ian N Bruce <sup>4,5</sup>,  
Patricia C Cagnoli,<sup>6</sup> Walter W Chatham,<sup>7</sup> Kenneth L Clark,<sup>8</sup> Richard Furie <sup>1</sup>,  
James Groark,<sup>9</sup> Murray B Urowitz <sup>10</sup>, Ronald van Vollenhoven <sup>11</sup>,  
Mark Daniels,<sup>12</sup> Norma Lynn Fox,<sup>9</sup> Yun Irene Gregan,<sup>13</sup> Robert B Henderson,<sup>14</sup>  
André van Maurik,<sup>14</sup> Josephine C Ocran-Appiah <sup>15</sup>, Mary Oldham,<sup>16</sup>  
David A Roth,<sup>17</sup> Don Shanahan,<sup>18</sup> Paul P Tak <sup>19</sup>, Yk Onno Teng <sup>20</sup>

膠原病・リウマチ内科 ジャーナルクラブ

岡 秀樹

# Introduction

- EULAR recommendationでは、GCを1日5mg以下に漸減するか、可能な場合は完全に中止することを推奨.
- 一部の専門家は理想的には、remission off therapyを目標にすべきとしている.
- しかし、GCなしで疾患コントロールを達成することは未達成の治療目標のまま. これまでにこのエンドポイントを採用したランダム化試験はない.

Recommendation/statement		Level of agree	
		Mean (SD)	% with score $\geq 8$
2	GCは臓器障害の種類と重症度に基づいて投与され (2b/C), 維持量 $\leq 5$ mg/日 (2a/B)に減らし, 可能であれば中止する. 中等度から重度では, mPSLパルス(125~1000 mg/日, 1~3日間)(3b/C)を検討	9.57 (0.77)	96.3%

# SLEに対するBELとRTXの臨床研究

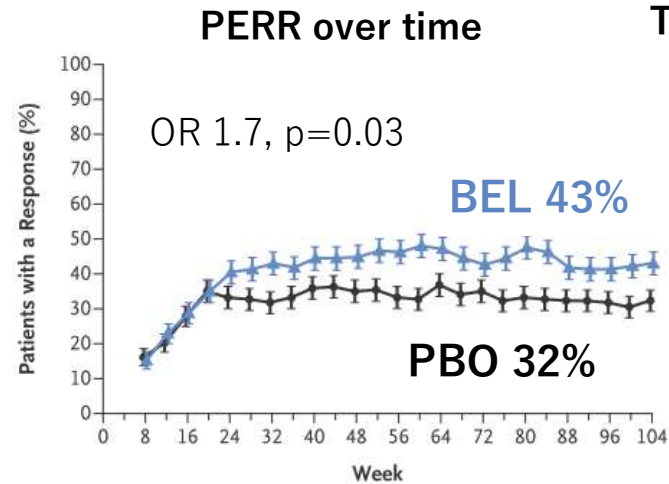
## BLISS-LN

P: LN

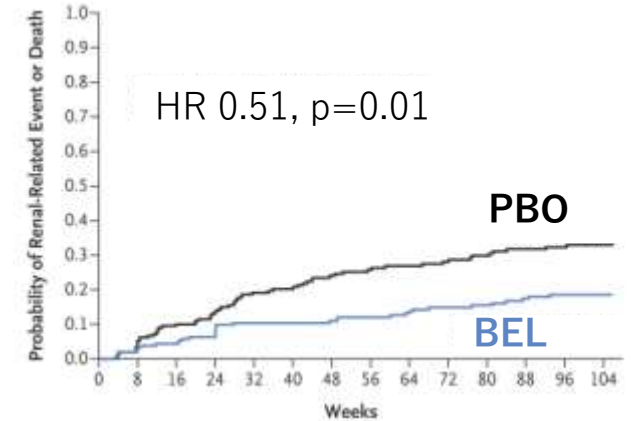
I: BEL+ST

C: PBO+ST

O: Primary Efficacy Renal Response at 104w



## Time to a Renal-Related Event or Death



[N Engl J Med. 2020;383(12):1117-1128]

## EXPLORER

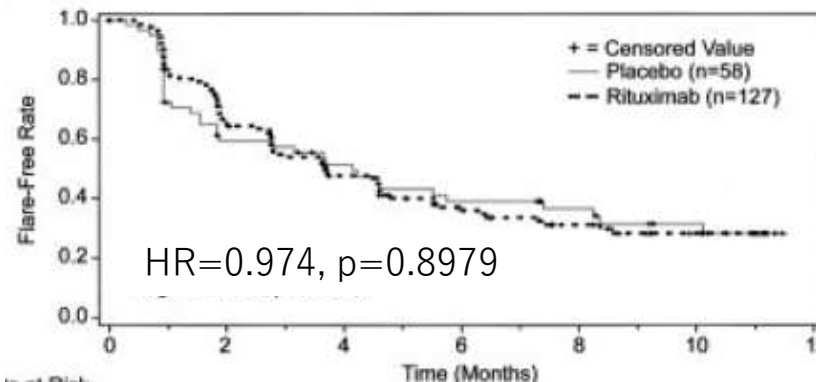
P: moderate~severe SLE

I: RTX+ PSL tapering

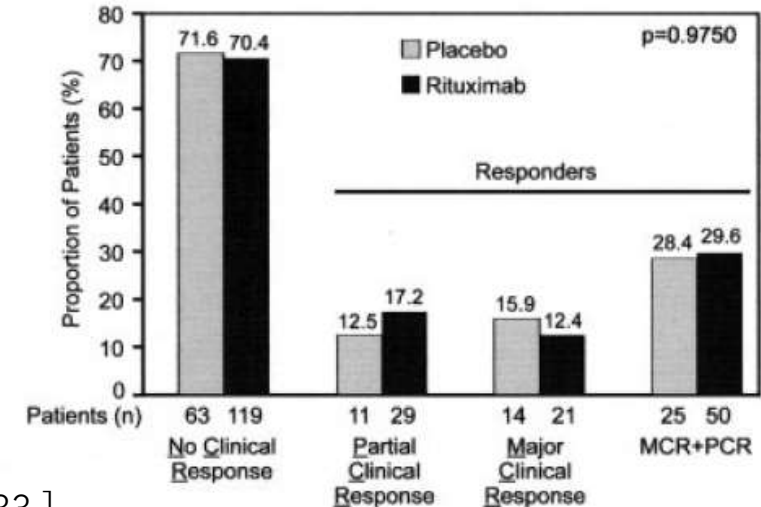
C: PBO+ PSL tapering

O: 24wまでにBILAG C以上を達成,  
52wまでにmoderate or severe flareがない

## Flare free rate

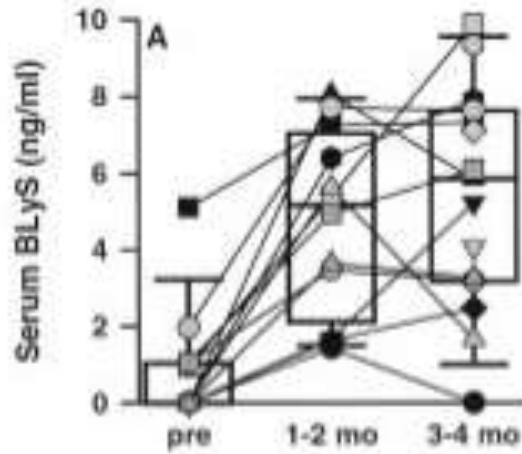


[Arthritis Rheu. 2010;62(1):222-33.]



# B細胞除去療法後のBLySの変化

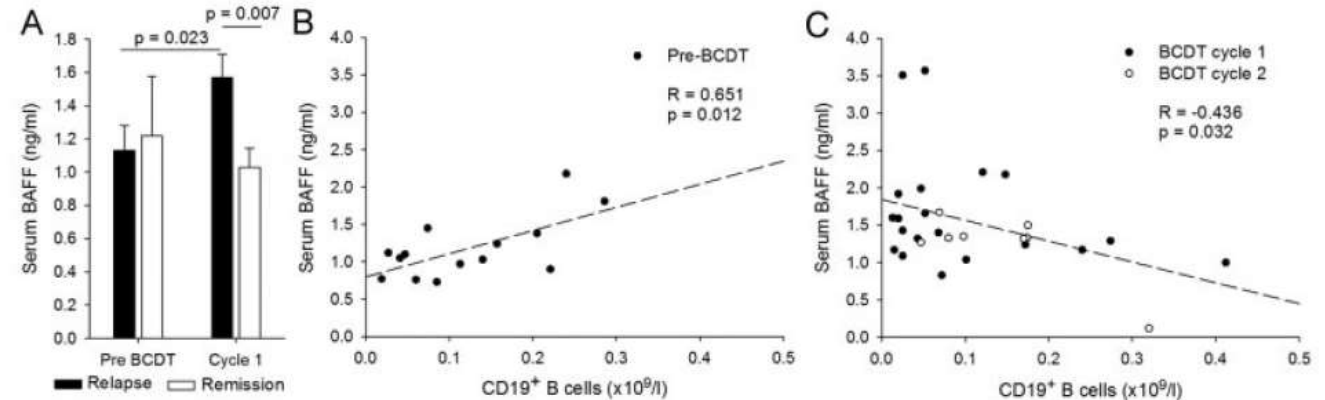
## RAでB細胞除去療法を受けた15名のBLySの変化



- 15名中, 9名は治療前にBLySは検出せず.
- B細胞除去療法後にBLySは上昇する.
- RFは低下したが, CCP抗体は有意に低下せず.

[Arthritis Rheum. 2006 Mar;54(3):723-32]

## SLEでB細胞除去療法を受けた35名のBLySの変化



- B細胞除去療法後にBLySは上昇.
- B細胞除去療法前のBLySは, CD19 B細胞の数と正の相関
- 再燃時は, 寛解時よりBLySが上昇し, CD19 B細胞数と負の相関(逆転).

[Arthritis Rheum. 2013;65(10):2672-9]

# B細胞除去療法後にBLySが上昇する機序

① - B細胞の表面のBAFF受容体数が減少するため、血清BAFFのmechanisticな増加

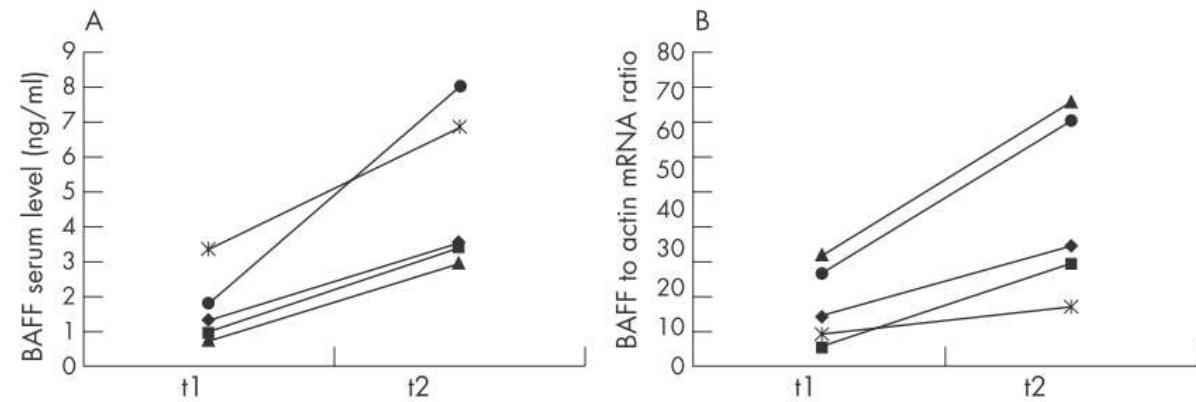
② - 単球と自己反応性B細胞の共培養では、末梢BAFFは低下するが、mRNAレベルでは低下しない。

- B細胞除去後にBAFFは上昇するが、mRNAも上昇しており真の転写制御が存在。

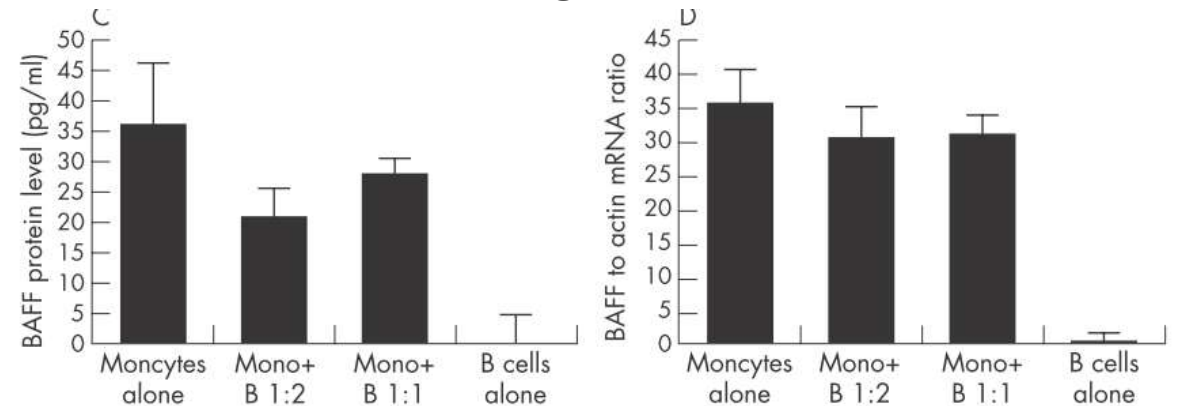
→ B細胞による単球へのBAFF産生のネガティブフィードバックが存在。

mRNAが変化しないのは、B細胞と単球の相互作用は長期的な変化が必要。

[B細胞除去療法後のBLySの変化]

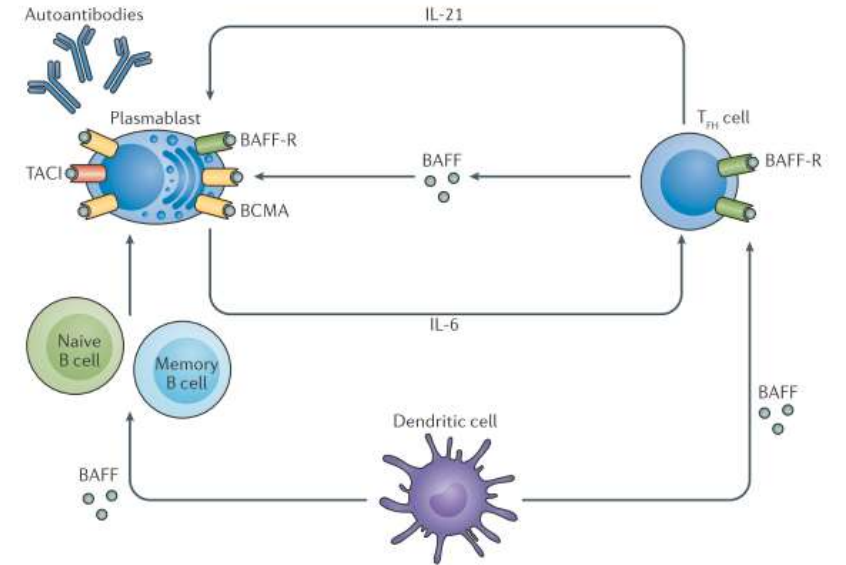


[B細胞の単球へのnegative feedback]

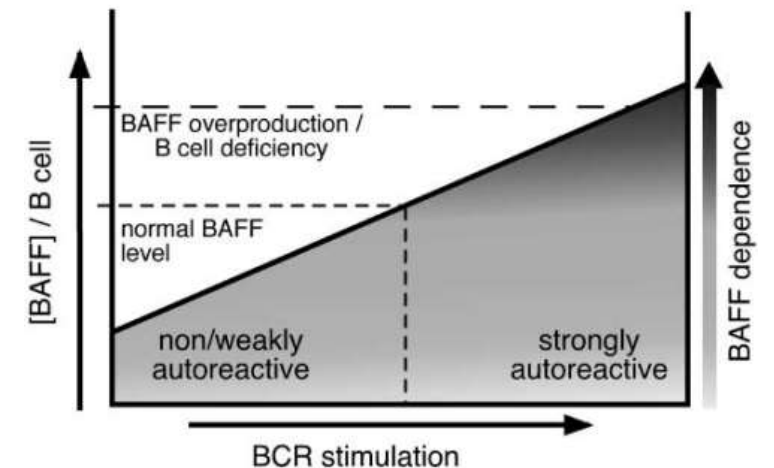


# BLySの上昇とSLEの悪化

- RTX投与後にはPlasmablast (PB)有意になる.
- RTX投与後のPBの増加は再燃までの期間が短いこと, SLE活動性, dsDNA抗体と関連.
- BAFFはTfhやPBの生存をサポート.
- 自己反応性B細胞クローンの生存には, 高レベルのBAFFが必要. BAFFの上昇によりB細胞選択の厳密性が低下し, 本来なら削除される自己反応性クローンが救出される.



[Nat Rev Rheumatol. 2016 Jun;12(6):367-72]



[Immunity. 2004;20(4):441-53.]



# Introduction

## ■ RTXとBELを併用するメリット

- B細胞枯渇後に起こるBLySの上昇は、自己反応性B細胞が寛容チェックポイントを回避して成熟を促進する。BLySが低い状況でB細胞を再構成すると、自己反応性のない寛容化B細胞が得られ、治療反応が強化される可能性。
- BLySの上昇は、Plasmablastをサポートする。
- RTXは末梢B細胞を急速に枯渇させるものの、組織のB細胞への影響は少ない。BELはリンパ球輸送を阻害してB細胞が血液から組織に移行するのを防ぎ、B細胞が組織レベルで保持されるのを防ぐ。RTXの前にBELを投与すると、より大きなB細胞枯渇が起こる可能性がある。

# Introduction

## 試験概要

- Phase 3, RCT

P	SLEDAI-2K score $\geq 6$ で治療が安定しているSLE
I	BEL+RTX
C	BEL+PBO
O	52wでのISを使用せず, プレドニゾン相当 $\leq 5\text{mg/日}$ , SLEDAI-2K $\leq 2$ を達成した患者の割合



# Method: Design と Randomisation

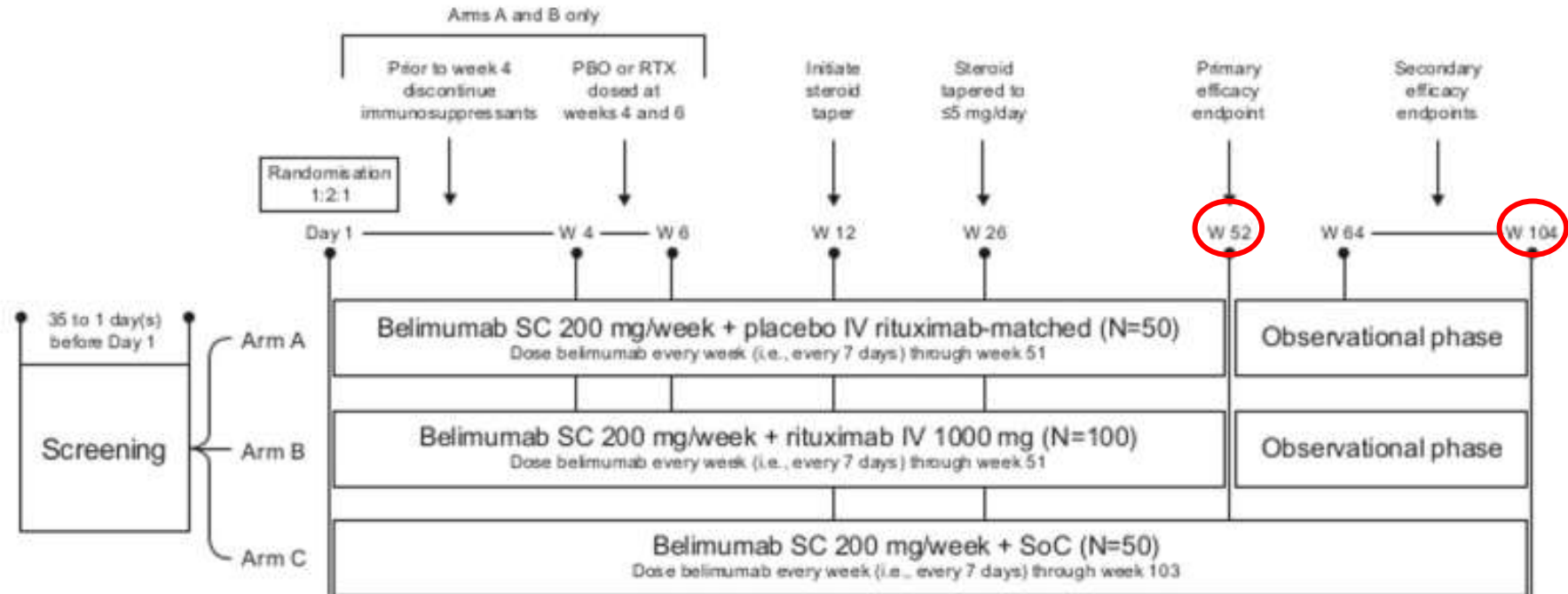
## ■ Design

- デザイン：phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study
- 期間：Mar, 2018~July, 2021
- 参加：globally, 71施設
- Founding：GSK

## ■ Randomisation and masking

- 1:2:1にランダム化; BEL/PBO, BEL/RTX, BEL/ST
- スクリーニングのSLEDAI-2K score ( $\leq 9$  or  $\geq 10$ ), 免疫抑制薬の使用 (あり/なし), および GC投与量(プレドニゾン換算で $\leq 10$  or  $>10$  mg/日)で層別化.

# Method: Procedures



BELとRTXの薬剤投与なし  
(HCQ, PSL ≤ 5mgは可)

(1) **BEL/PBO群**: BEL sq 200 mg/週を52w投与し, 4wと6wにPBOをiv

(2) **BEL/RTX群**: BEL sq 200 mg/週を52w投与し, 4wと6wにRTX 1gを投与

(3) **BEL/ST(standard therapy)群**: 非盲検BEL sq 200mg 104wおよび ST [exploratory reference]

## Method: Concomitant medications

- 全てのBEL/PBOおよびBEL/RTX群は、**4w目までに免疫抑制薬を中止した**.
- BEL/PBOおよびBEL/RTXで4w以降に免疫抑制薬を再開すると治療は失敗と判断.
- BEL/ST群では、12w以降に免疫抑制薬を増量すると治療失敗.
- **12w後から全てのグループで、26wまでにプレドニゾン相当 $\leq 5\text{mg/日}$ まで漸減する**必要があり、26w以降に $> 5\text{mg/日}$ を超えた場合は治療失敗.

# Method: Inclusion and Exclusion Criteria

## ■ Inclusion Criteria

- 18歳以上
- ACRのSLE分類基準を満たす
- SLEDAI-2K score  $\geq 6$
- ANA and/or ds-DNAが陽性
- SLEの治療が安定

## ■ Exclusion Criteria

- 3カ月以内の症候性VZV
- 重症のループス腎炎
- 重症のCNSループス
- 自殺リスクが高い
- 1年以内のBiologicsの投与歴

## Method: Outcomes

- **1st**は, 52wで免疫抑制薬を使用せず, プレドニゾン相当 $\leq 5$ mg/日, SLEDAI-2K $\leq 2$ を達成した患者の割合
- **2nd**は, 64wと104wで免疫抑制薬を使用せず, プレドニゾン相当0 mg/日, clinical SLEDAI-2K 0を達成した患者の割合
- 最初の重度フレアまでの時間は, 104wまでのmodified SLE flare index(SFI).
- Biomarker endpoints : IgG, ds-DNA, 補体の変化
- Safety endpoints : adverse events

## Method: Statistical analysis

- 目標サンプルサイズである280人は、BEL/PBO群と BEL/RTX群(1:2ランダム化)でそれぞれ10%と35%の反応率を想定すると、5%の両側有意水準で1stの治療差を検出する検出力が98%以上になると予想される。
- 1stおよび2ndは、ロジスティック回帰モデルを使用して比較
- 1stと2つの2ndは統計的に有意ではなかったためp値は名目の値。その他のエンドポイントは多重性で調整されておらず、関連する全てのp値は名目の値。
- 治療失敗基準を満たし、中止または評価を逃した(その後のデータ収集が不可能だった)患者は、1stおよび2ndでは非反応者とみなされ、修正SFI flareエンドポイントでは重度のフレアを経験しているとみなされた。

# Result: Characteristics

- BEL/PBO, n=72
- BEL/RTX, n=144
- BEL/ST, n=76

■ overall      年齢; 40.5歳  
                   人種; アジア 13.4%  
                   罹病期間; 7.2年  
                   SLEDAI-2K; 10.3, ≥12; 31.5%  
                   GCs dose; 10mg  
                   HCQ; 79.8%  
                   免疫抑制薬; 50.7%

Table 1 Patient baseline characteristics (ITT population, N=292)

	BEL/PBO (n=72)	BEL/RTX (n=144)	BEL/ST* (n=76)	Total (N=292)
Region, n (%)				
USA/Canada	31 (43.1)	54 (37.5)	10 (13.2)	117 (40.3)
Europe	12 (16.7)	34 (23.6)	13 (17.1)	59 (20.2)
Rest of world	27 (37.2)	56 (38.9)	53 (69.7)	116 (39.5)
Female, n (%)	66 (91.7)	129 (89.6)	73 (96.1)	268 (91.8)
Age (years), mean (SD)	40.6 (12.58)	40.5 (11.45)	41.0 (12.75)	40.5 (12.04)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	17 (23.6)	33 (22.9)	22 (28.9)	72 (24.7)
Not Hispanic or Latino	55 (76.4)	111 (77.1)	54 (71.1)	220 (75.3)
Race <sup>†</sup> , n (%)				
White	39 (54.2)	101 (70.1)	48 (63.2)	188 (64.4)
African American/Black African ancestry	21 (29.2)	22 (15.3)	13 (17.1)	56 (19.2)
Asian	10 (13.9)	17 (11.8)	12 (15.8)	39 (13.4)
American Indian or Alaskan Native	1 (1.4)	3 (2.1)	3 (3.9)	7 (2.4)
Multiple	1 (1.4)	1 (0.7)	1 (1.3)	3 (1.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (1.4)	1 (0.7)	0	2 (0.7)
SLE disease duration (years), median (IQR)	6.5 (3.0-14.2)	7.7 (3.1-12.7)	7.1 (1.7-12.3)	7.2 (2.9-12.9)
SLEDAI-2K score (P) <sup>‡</sup> , mean (SD)	10.3 (8.94)	10.5 (4.90)	8.9 (3.29)	10.3 (3.86)
SLEDAI-2K category (P), n (%)				
<5	35 (48.6)	62 (43.1)	24 (31.6)	121 (41.3)
10-11	18 (25.0)	31 (21.5)	20 (26.3)	69 (23.6)
≥12	19 (26.4)	51 (35.4)	32 (41.9)	102 (35.1)
Proteinuria (>0.5g/24hours) <sup>§</sup> , n (%)	11 (15.3)	24 (16.7)	15 (19.7)	50 (17.2)
Proteinuria (≥0.5g/24hours), mean (SD)	0.3 (0.3)	0.3 (0.3)	0.4 (0.3)	0.3 (0.4)
Biomarkers, n (%)				
Anti-dsDNA antibody positive (≥20 IU/mL)	44 (61.1)	55 (38.2)	44 (57.9)	143 (49.0)
Low C3 (<90 mg/dL)	18 (25.0)	62 (43.1)	26 (34.2)	116 (39.7)
Low C4 (<10 mg/dL)	13 (18.1)	41 (28.5)	11 (14.5)	65 (22.3)
≥1 low C3 (<90 mg/dL) or C4 (<10 mg/dL)	31 (43.1)	71 (49.3)	28 (36.8)	130 (44.5)
Low C3/C4 levels and anti-dsDNA antibody positive	27 (37.5)	62 (43.1)	21 (27.6)	110 (37.7)
Medication use at baseline, n (%)				
Glucocorticoid dose (mg/day), mean (SD)	9.4 (9.22)	9.5 (8.27)	11.8 (14.59)	10.9 (10.49)
Antimalarials, n (%)	61 (84.7)	112 (77.8)	60 (78.9)	233 (79.8)
Glucocorticoids, <sup>¶</sup> n (%)	40 (55.6)	116 (81.2)	60 (78.9)	216 (73.8)
Glucocorticoid dose category, n (%)				
0 to <5 mg/day	30 (41.7)	58 (40.3)	28 (36.8)	116 (39.7)
>5 mg/day	42 (58.3)	86 (59.7)	48 (63.2)	176 (59.3)
Immunosuppressants, n (%)	37 (51.4)	73 (50.7)	38 (50.0)	148 (50.7)
Immunosuppressants + antimalarials, n (%)	4 (5.6)	13 (9.0)	8 (10.5)	25 (8.6)
Glucocorticoids + antimalarials, n (%)	24 (33.3)	46 (31.9)	28 (36.8)	98 (33.6)
Glucocorticoids + immunosuppressants, n (%)	7 (9.7)	14 (9.7)	8 (10.5)	29 (9.9)
Glucocorticoids + immunosuppressants + antimalarials, n (%)	26 (36.1)	43 (29.9)	19 (25.0)	88 (30.1)
Azathioprine	12 (16.7)	16 (11.1)	11 (14.5)	39 (13.4)
Methotrexate	10 (13.9)	28 (19.4)	12 (15.8)	50 (17.1)
Cyclosporine	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Tacrolimus	4 (5.6)	4 (2.8)	0 (0.0)	8 (2.7)
Mycophenolate mofetil	5 (6.9)	5 (3.4)	8 (10.5)	18 (6.2)
Mycophenolate sodium	1 (1.4)	4 (2.8)	0 (0.0)	5 (1.7)
Mycophenolic acid	7 (9.7)	10 (6.9)	8 (10.5)	25 (8.6)
Leflunomide	2 (2.8)	2 (1.4)	1 (1.3)	5 (1.7)



# Result: Efficacy

- 1st: 52wでのPSL  $\leq 5$ mg and SLEDAI-2K  $\leq 2$  without IS  $\longrightarrow$  有意差なし

BEL/PBO **16.7%** vs BEL/RTX **19.4%**, 差 2.78%, OR 1.27, **p=0.5342**

- 2nd: 104wでのPSL off and cSLEDAI=0 without IS  $\longrightarrow$  有意差なし

BEL/PBO **6.9%** vs BEL/RTX **11.1%**, 差 4.17%, OR 1.64, **p=0.3613**

## ■ 各コンポーネントの差

BEL/RTX群で、SLEDAI-2Kの欠損やISとGCs以外の禁止薬剤の使用が多い

**Table 2** Summary of primary and major secondary efficacy endpoints, based on IBA assessment (mITT population, \* N=263)

	Observed response rate, n (%)			BEL/RTX versus BEL/PBO		
	Blinded BEL/PBO (n=72)	Blinded BEL/RTX (n=144)	Open-label BEL/ST reference arm† (n=47)	Observed treatment difference (%)	OR (95% CI)†	P value‡
Primary endpoint						
Disease control§ at week 52	12 (16.7)	28 (19.4)	12 (25.5)	2.78	1.27 (0.60 to 2.71)	0.5342
Major secondary endpoints						
Clinical remission§ at week 64	4 (5.6)	9 (6.3)	5 (10.6)	0.69	1.12 (0.33 to 3.78)	0.8582
Disease control§ at week 104	5 (6.9)	16 (11.1)	10 (21.3)	4.17	1.64 (0.57 to 4.72)	0.3613

\*BEL/STの方が成績が良い

**Table S2.** Disposition of disease control\* based on IBA assessment by first reason for non-response at Weeks 52 and 104 (mITT population†, N=263)

	BEL/PBO (n=72)	BEL/RTX (n=144)	BEL/ST‡ (n=47)
<b>Disease control non-responders at Week 52, n (%)</b>	60 (83.3)	116 (80.6)	35 (74.5)
<b>First reason for disease control non-response at Week 52, n (%)</b>			
SLEDAI-2K score >2	28 (38.9)	50 (34.7)	14 (29.8)
Treatment failure due to average prednisone-equivalent dose >5 mg/day	15 (20.8)	22 (15.3)	10 (21.3)
Study discontinuation§	7 (9.7)	14 (9.7)	4 (8.5)
Treatment failure due to immunosuppressant use	7 (9.7)	13 (9.0)	3 (6.4)
Treatment failure due to other medication¶	2 (2.8)	13 (9.0)	2 (4.3)
SLEDAI-2K score missing	1 (1.4)	4 (2.8)	2 (4.3)

# Result: Efficacy

- 24wから104wまでに疾患がコントロールされていた患者はほとんどいない(BEL/RTX群 6.3%)
- 24wから104wまでに臨床的寛解を維持していた患者はほとんどいない(BEL/RTX群 2.1%)

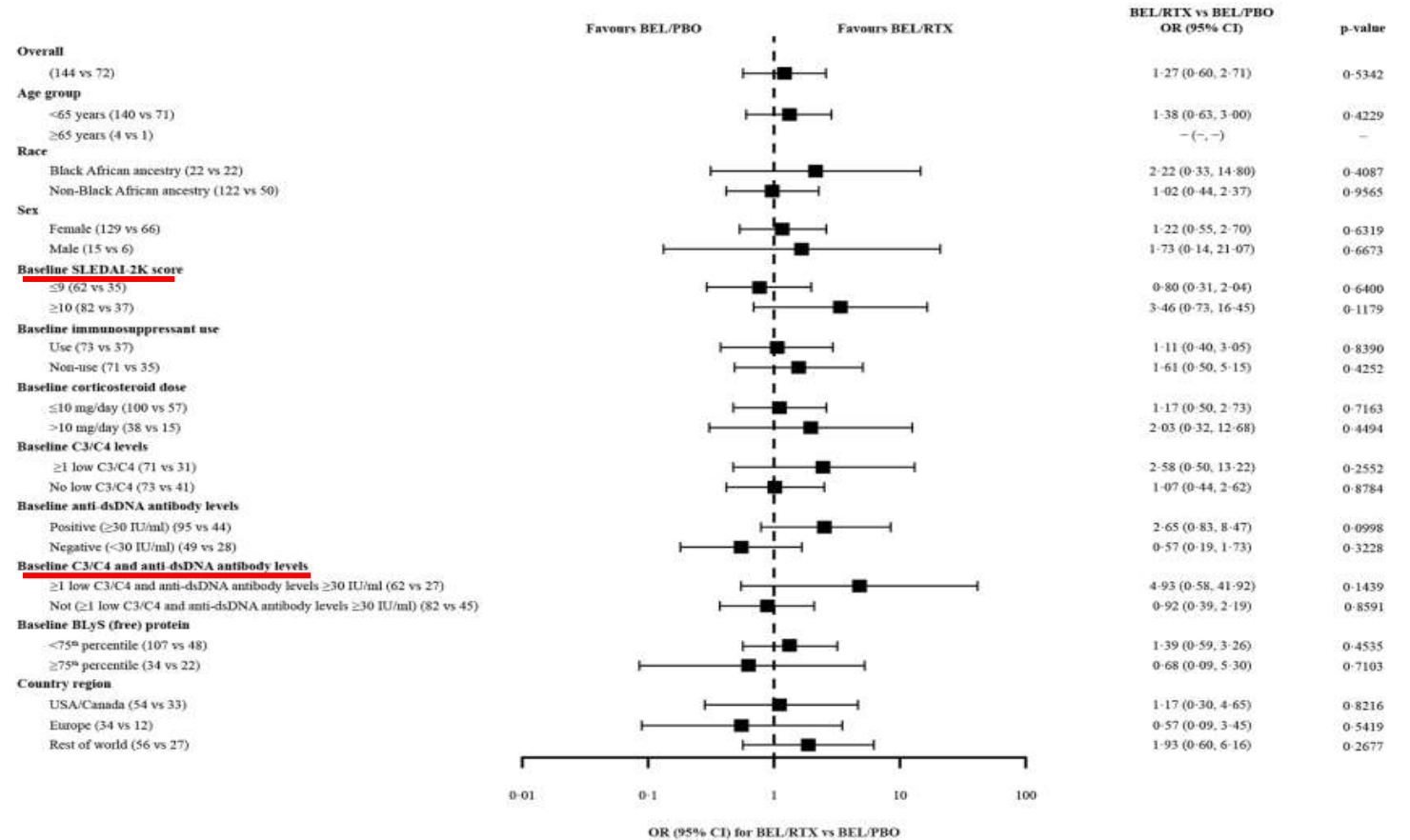
Table S3. Time to disease control or clinical remission\*, based on PI assessment (mITT population<sup>†</sup>, N=263)

	BEL/PBO (n=72)	BEL/RTX (n=144)	BEL/ST <sup>†</sup> (n=47)	BEL/RTX vs BEL/PBO	
				HR (95% CI) <sup>§</sup>	p-value <sup>§</sup>
<b>Disease control sustained for at least 24 weeks and maintained through to Week 104</b>					
Patients achieving disease control, n (%)	3 (4.2)	9 (6.3)	5 (10.6)	1.55 (0.42, 5.78)	0.5127
Median (IQR) days to disease control (among patients achieving disease control)	337.0 (141.0, 512.0)	169.0 (114.0, 448.0)	253.0 (184.0, 363.0)		
<b>Clinical remission sustained for at least 24 weeks and maintained through to Week 104</b>					
Patients achieving clinical remission, n (%)	2 (2.8)	3 (2.1)	2 (4.3)	0.83 (0.14, 5.05)	0.8436
Median (IQR) days to clinical remission (among patients achieving clinical remission)	212.5 (88.0, 337.0)	283.0 (171.0, 337.0)	353.5 (342.0, 365.0)		

# Result: Efficacy

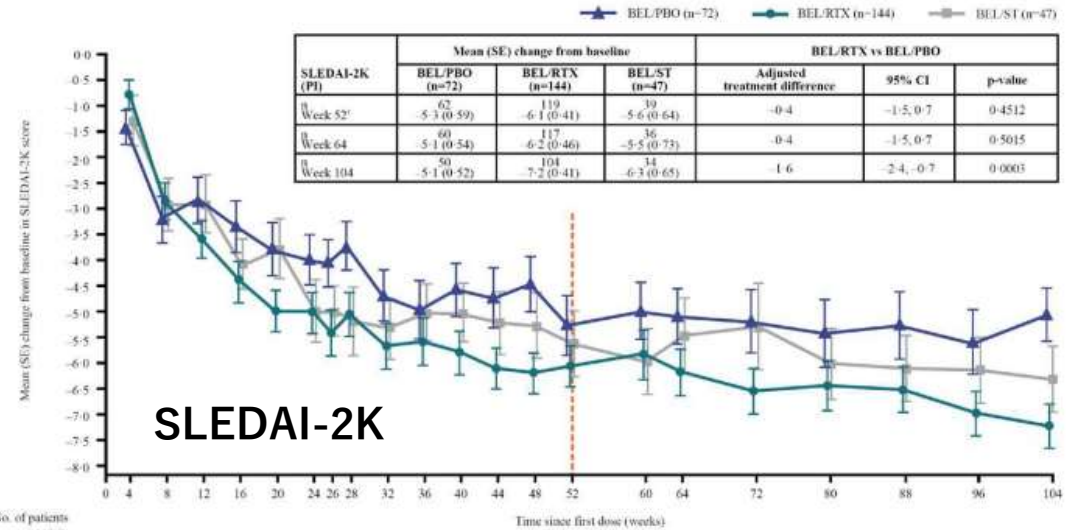
## 52wでのsubgroup解析

- ベースラインの特性では有意差なし
- ベースラインで補体が低く、抗dsDNA抗体が $\geq 30$ またはSLEDAI-2K $\geq 10$ では、疾患コントロールを達成するためにBEL/RTXの方がORが高い傾向。



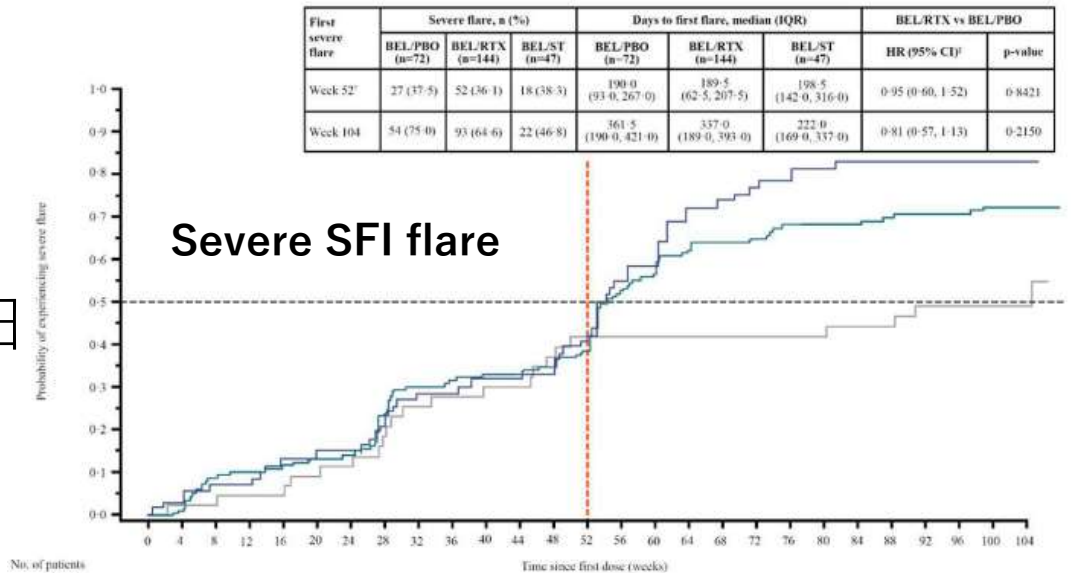
# Result: Efficacy

- SLEDAI-2Kは両群で低下し、BEL/RTX群の方が有意に大きく減少 (調整差 -1.6, p=0.0003)
- LLDAS達成に差はない。



BEL+RTX

- 52wまでに、BEL/PBO群 37.5%とBEL/RTX群 36.1% に重症SFI再燃あり。
- 最初の重症SFI 再燃までの日数:  
BEL/PBO群 372日 vs BEL/RTX群 379日



BEL+RTX

※PSL≥5mgや2年目でBEL再開もflareと見なす定義

# Result: Safety

## ■ 安全性は治療グループで同程度

## ■ 感染症

- 感染症の発生率はBEL/RTX群が多い(17.4% vs 11.1%)が、重篤な感染症は同程度(4.2% vs 5.6%)

## ■ 精神疾患およびうつ病/自殺/自傷行為

- BEL/PBO群 9人(12.5%), BEL/RTX群 16人(11.1%), BEL/ST群 5人(6.6%) を経験
- 自殺未遂は各グループ1人報告あり.
- 自殺は報告なし.

AEs, n (%)	Number of patients (%)					
	Year 1 (on-treatment*)			Year 1+2 (on-study <sup>†</sup> )		
	BEL/PBO (n=72)	BEL/RTX (n=144)	BEL/ST <sup>‡</sup> (n=76)	BEL/PBO (n=72)	BEL/RTX (n=144)	BEL/ST <sup>‡</sup> (n=76)
Any event	63 (87.5)	127 (88.2)	62 (81.6)	63 (87.5)	132 (91.7)	64 (84.2)
AE related to BEL	24 (33.3)	47 (32.6)	23 (30.3)	25 (34.7)	52 (36.1)	29 (38.2)
AE related to RTX	12 (16.7)	46 (31.9)	0 (0.0)	12 (16.7)	46 (31.9)	0 (0.0)
AE resulting in discontinuation and/or withdrawal						
AE resulting in BEL discontinuation	5 (6.9)	13 (9.0)	3 (3.9)	7 (9.7)	14 (9.7)	4 (5.3)
AE resulting in RTX discontinuation	0 (0.0)	7 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (4.9)	0 (0.0)
AE resulting in study withdrawal	2 (2.8)	4 (2.8)	1 (1.3)	3 (4.2)	6 (4.2)	1 (1.3)
Serious AEs	8 (11.1)	25 (17.4)	10 (13.2)	10 (13.9)	32 (22.2)	15 (19.7)
Serious AEs by SOC occurring in ≥2% of patients in any treatment group						
Infections and infestations	2 (2.8)	8 (5.6)	1 (1.3)	2 (2.8)	13 (9.0)	4 (5.3)
Blood and lymphatic system disorders	1 (1.4)	3 (2.1)	2 (2.6)	1 (1.4)	4 (2.8)	2 (2.6)
Cardiac disorders	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (2.8)	0 (0.0)	3 (3.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0)	4 (2.8)	0 (0.0)	1 (1.4)	4 (2.8)	1 (1.3)
Vascular disorders	1 (1.4)	3 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (2.1)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (2.6)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (2.6)
Nervous system disorders	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (2.6)
Severe AEs	9 (12.5)	20 (13.9)	10 (13.2)	10 (13.9)	28 (19.4)	12 (15.8)
AEs of special interest						
All malignancies <sup>§</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (0.7)	1 (1.3)
Postinjection systemic reactions	7 (9.7)	16 (11.1)	3 (3.9)	7 (9.7)	19 (13.2)	4 (5.3)
All infections of special interest <sup>¶</sup>	4 (5.6)	6 (4.2)	1 (1.3)	5 (6.9)	12 (8.3)	5 (6.6)
Serious infections of special interest <sup>¶¶</sup>	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Opportunistic infections <sup>¶¶¶</sup>	1 (1.4)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (1.4)	0 (0.0)
Active tuberculosis <sup>¶¶¶</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
All herpes zoster <sup>¶¶¶</sup>	2 (2.8)	5 (3.5)	1 (1.3)	2 (2.8)	6 (4.2)	1 (1.3)
Non-opportunistic herpes zoster <sup>¶¶¶</sup>	2 (2.8)	3 (2.1)	1 (1.3)	2 (2.8)	4 (2.8)	1 (1.3)
Opportunistic herpes zoster <sup>¶¶¶¶</sup>	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)
Recurrent herpes zoster <sup>¶¶¶</sup>	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)
Sepsis <sup>¶¶¶</sup>	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Depression (inc. mood disorders and anxiety)/suicide/ self-injury	9 (12.5)	13 (9.0)	4 (5.3)	9 (12.5)	16 (11.1)	5 (6.6)
Serious depression	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)

# Discussion

- BLISS-BELIEVEは、活動性SLEにRTXとBELを併用、同時に免疫抑制薬の厳格な中止とGCsの漸減し、その研究結果として疾患コントロールと治療中止後の寛解を調査した最初のランダム化臨床試験.
- BEL/RTXは、BEL/PBOと比較して、疾患コントロールを達成した割合は同程度であり、主要評価項目は達成できなかった.
- この研究では、活動性SLEの16.7%~19.4%で免疫抑制薬と低用量GCsなしで疾患コントロールを達成できる可能性が示唆された.
- 第2相試験(BEAT-LUPUS)とは、デザイン(免疫抑制薬の併用可)、規模、患者集団、再燃定義などが異なっており比較には注意が必要.



# Discussion

- BEL投与の16週間以内にナイーブB細胞などが減少し, 循環中のメモリーB細胞が急速に増加. メモリーB細胞はRTXで抑制, BLySはBELで抑制可能.
- これらを抑制することの病理学的な影響は不明.

## ■ Limitation

- B細胞標的療法の併用が他の標準治療なしで有効であるという仮説を検証したが, ISの緩やかな漸減, RTXの反復投与, 継続的なBEL/ST投与などの一般臨床診療を反映するようには設計されておらず, 治療なしで臨床寛解を達成するという研究の目標に逆効果であった.
- アウトカムの評価に, binary評価のSLEDAI-2Kを使用し, SRI4やBILAGで評価した他の研究とは比較できない.