

A *post hoc* analysis of BLISS-LN found Belimumab plus mycophenolate mofetil improves kidney outcomes versus placebo plus mycophenolate mofetil in active lupus nephritis

OPEN

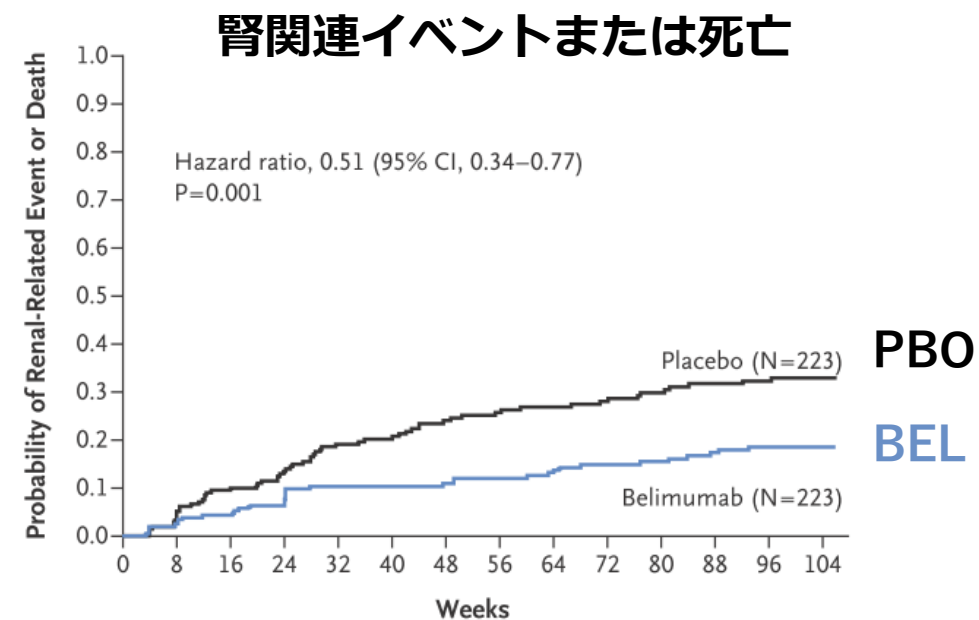
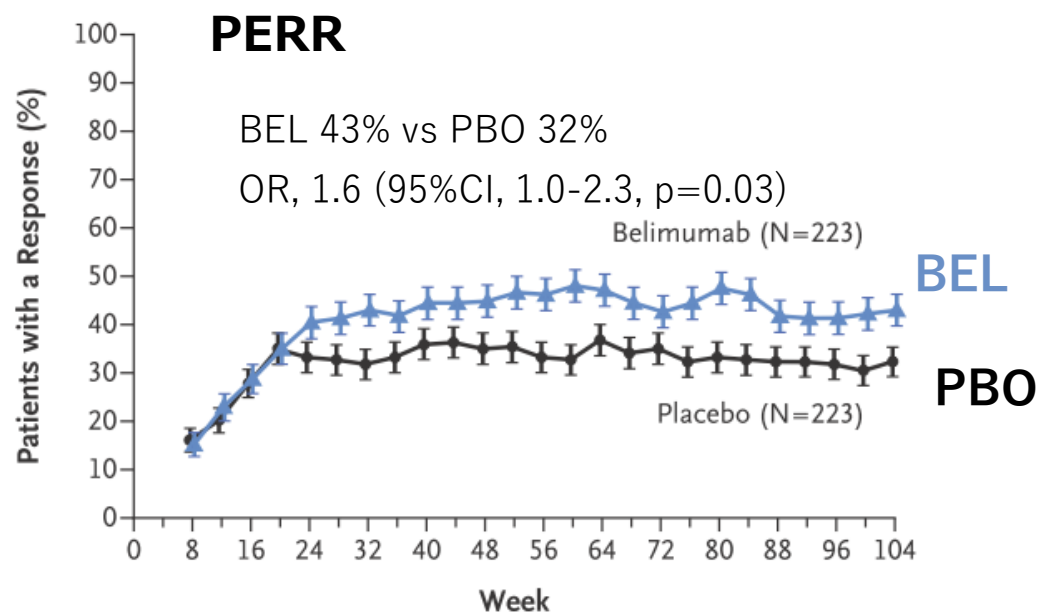
Richard Furie¹, Hans-Joachim Anders², George Bertias³, Ana Delgado⁴, Roger A. Levy⁵, Paula Curtis⁶, Ciara O'Shea⁷, Ryan Tomlinson⁸ and Brad Rovin⁹

¹Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Great Neck, New York, USA; ²Department of Medicine IV, Hospital of Ludwig-Maximilian-University Munich, Munich, Germany; ³Rheumatology, Clinical Immunology and Allergy, University of Crete School of Medicine, Heraklion, Greece; ⁴Immunology Medical Affairs, GSK, London, UK; ⁵Specialty Care, Global Medical Affairs, GSK, Collegeville, Pennsylvania, USA; ⁶Statistics, GSK, London, UK; ⁷Rheumatology Global Medical Affairs, GSK, Dublin, Ireland; ⁸Development-R&D, GSK, Collegeville, Pennsylvania, USA; and ⁹Division of Nephrology, Department of Medicine, Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, Ohio, USA

2026/6/30 膠原病 Journal Club 門脇 史歩

BLISS-LN trial: BEL追加でPERR達成率が上昇し, 腎関連イベントも抑制

- P** 活動性ループス腎炎を有する成人患者
- I** ベリムマブ 10mg/kg iv+標準治療 (MMFまたはIVCY→AZA)
- C** プラセボ+標準治療
- O** Primary : Primary Efficacy Renal Response (PERR) at 104w
Key secondary : Complete renal Response (CRR)、腎イベントまたは死亡など



背景

- BLISS-LN試験にてBELの有効性が示されたが、本研究ではpure Class V腎炎例やIVCY投与例も含まれていた。
- しかし、近年のループス腎炎のガイドラインでは標準治療でMMFが推奨され、臨床試験では治療寛解率が低いためpure Class Vは除外されている。
- そのため、近年の標準治療下でのBELの有効性については評価や比較が難しい。

目的

- BLISS-LN試験の患者のうち、既報や現在の標準治療に近いClass III/IV±V、MMF投与例のみを抽出し、BELの有効性と安全性を再評価する。

方法

- BLISS-LN試験の448人のうち、MMF群およびclassⅢ/Ⅳ±Ⅴ例のみ抽出
- BEL投与群とPBO群において、アウトカムを比較

【Intervention】 BEL 10mg/kg を0w→2w→4w→以降4週毎(100w)で投与

【Comparison】 同スケジュールでPBOを投与

【標準治療】 MMF 3g/日为目标

GC: 0.5mg~1.0mg/kg/日(Max ≤60mg)で開始,
24週までに10mg/日以下に漸減

腎保護薬はRAS系阻害薬の投与を推奨

方法

【主要評価項目】 104週時点でのCRR達成率

- UPCRが0.5g/gCr以下
- eGFR $\geq$ 90 ml/min/1.73m²またはベースライン値から $\geq$ 10%の低下なし
- 24週時点でのPSL投与量が10mg/日以下であり、レスキュー治療なし

【副次評価項目】 104週時点でのPERR達成率

- UPCRが0.7g/gCr以下
- eGFR $\geq$ 60 ml/min/1.73m²またはベースライン値から $\geq$ 20%の低下なし
- レスキュー治療なし

eGFR slope

UPCR<0.5 g/gCr達成率

Kidney related event or death

方法

【統計解析】

■ CRR、PERR

ロジスティクス回帰分析（共変量：人種、ベースラインUPCR、eGFR）

■ 腎関連イベントあるいは死亡

Cox比例ハザードモデル（共変量：人種、ベースラインUPCR、eGFR）

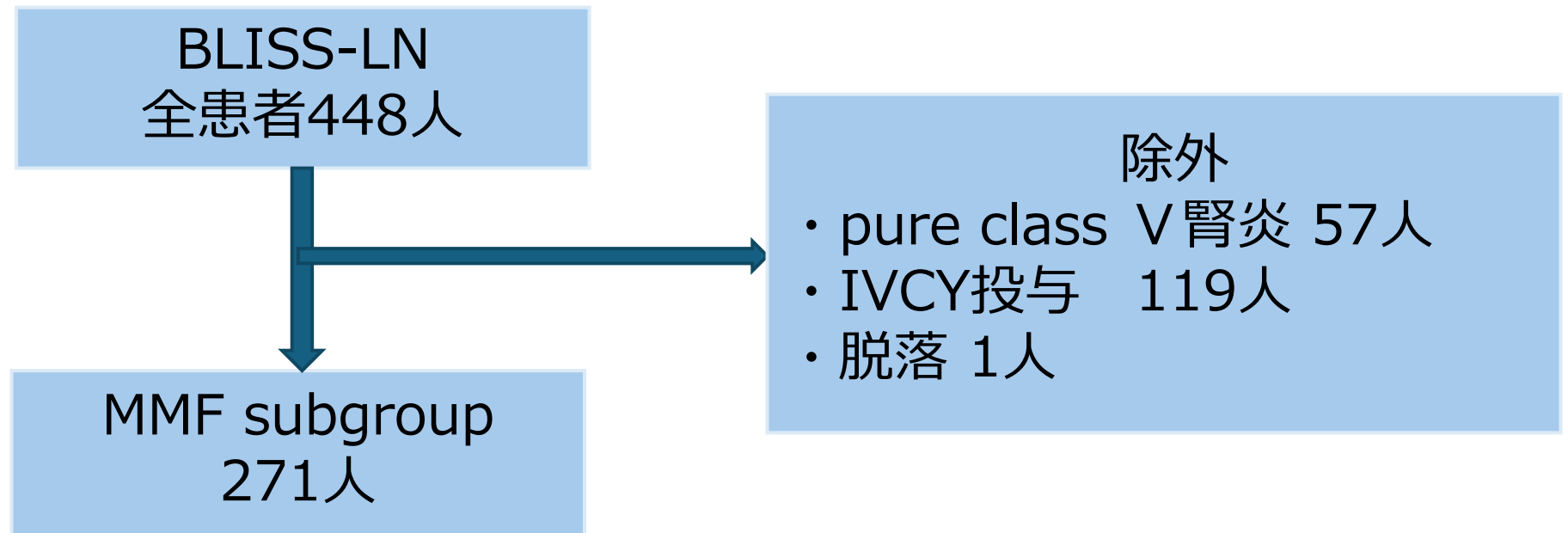
■ eGFR slope

線形混合効果モデル

＜固定効果＞ 治療群、評価時点(week)、治療群×時間の交互作用

＜変量効果＞ 患者ごとの切片＝開始時eGFR、患者ごとの傾き＝eGFR低下速度

Patient Flow Chart



CRRを中心に、腎予後、eGFR slopeまで評価

患者背景

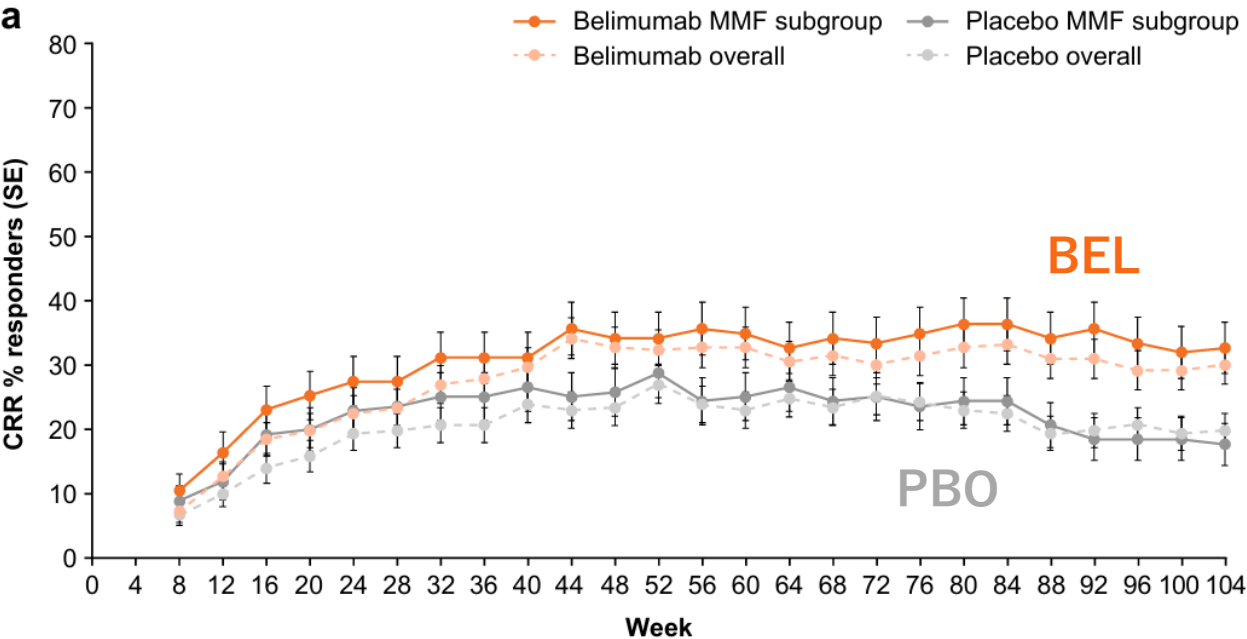
Variable	MMF subgroup (class III or IV ± concomitant class V)	
	Belimumab (n = 135)	Placebo (n = 136)
Female sex	121 (89.6)	124 (91.2)
Age, yr, mean (SD)	33.8 (10.39)	31.5 (9.34)
BMI, kg/m ² , mean (SD)	23.7 (4.96)	23.9 (5.02)
Hispanic or Latino ethnicity	31 (23.0)	27 (19.9)
Region		
Asia	72 (53.3)	76 (55.9)
Europe	16 (11.9)	16 (11.8)
United States/Canada	20 (14.8)	20 (14.7)
Americas excluding United States/Canada	27 (20.0)	24 (17.6)
SLE disease duration, yr	3.2 (0.2–8.1)	3.3 (0.3–7.8)
LN disease duration, yr	0.2 (0.1–1.7)	0.2 (0.1–3.4)
Kidney biopsy class category		
Class III or IV	94 (69.6)	96 (70.6)
Class III + V or IV + V	41 (30.4)	40 (29.4)
Class V	0	0
SDI category		
0	103 (76.3)	107 (78.7)
1	24 (17.8)	24 (17.6)
>1	8 (5.9)	5 (3.7)
Missing	0	0
SDI score, mean (SD)	0.4 (1.17)	0.3 (0.61)
eGFR, ml/min per 1.73 m ² , mean (SD)	97.7 (35.79)	100.1 (38.56)
eGFR, ml/min per 1.73 m ² , category		
≥60	117 (86.7)	111 (81.6)
≥90	77 (57.0)	84 (61.8)
uPCR ≥3 g/g	52 (38.5)	53 (39.0)
uPCR level, g/g, mean (SD)	3.0 (2.69)	3.6 (3.96)

SLEDAI-2K, mean (SD)	13.0 (5.13)	12.7 (4.69)
PGA, mean (SD) ^a	1.7 (0.54)	1.8 (0.58)
Biomarkers		
Anti-dsDNA positive (≥30 IU/ml)	116 (85.9)	106 (77.9)
Anti-C1q positive (≥22.2 IU/ml)	117 (86.7)	110 (80.9)
Low C3 (<90 mg/dl)	88 (65.2)	90 (66.2)
Low C4 (<10 mg/dl)	41 (30.4)	38 (27.9)
Daily prednisone-equivalent dose, mg/d, mean (SD) ^b	69.2 (96.88)	78.0 (139.68)
Any steroid use	132 (97.8)	132 (97.1)
Any antimalarial use	104 (77.0)	95 (69.9)
Any ACE/ARB	90 (66.7)	90 (66.2)

- Class Vの併存は両者ともに30%程度
- 年齢、性別、腎炎class、eGFR、UPCR、SLEDAIいずれ両群でバランスは保たれていた
- 腎保護薬の導入においても差は認めず

Primary outcome

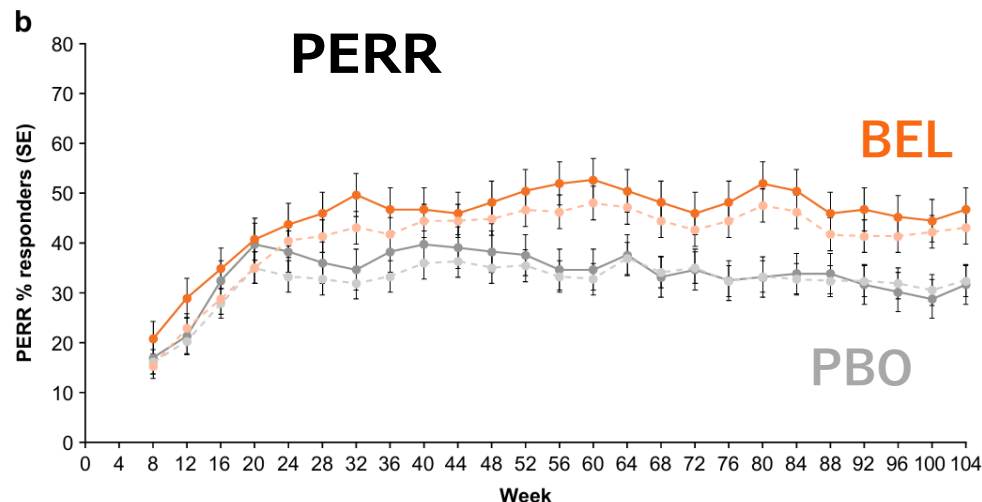
CRR



Variable	MMF subgroup (class III or IV ± concomitant class V)		BLISS-LN overall population (MMF or CYC)	
	Belimumab (n = 135)	Placebo (n = 136)	Belimumab (n = 223)	Placebo (n = 223)
CRR responders at week 76	47 (34.8)	32 (23.5)	70 (31.4)	54 (24.2)
Treatment difference vs. placebo, %	11.3		7.2	
CRR responders at week 104	44 (32.6)	24 (17.6)	67 (30.0)	44 (19.7)
Treatment difference vs. placebo, %	14.9		10.3	
OR (95% CI) ^a	2.22 (1.23–3.99)		1.74 (1.11–2.74)	

- CRR達成率において、MMF subgroupがより大きい差を示した

Secondary outcome



104週時点でのPERR達成率

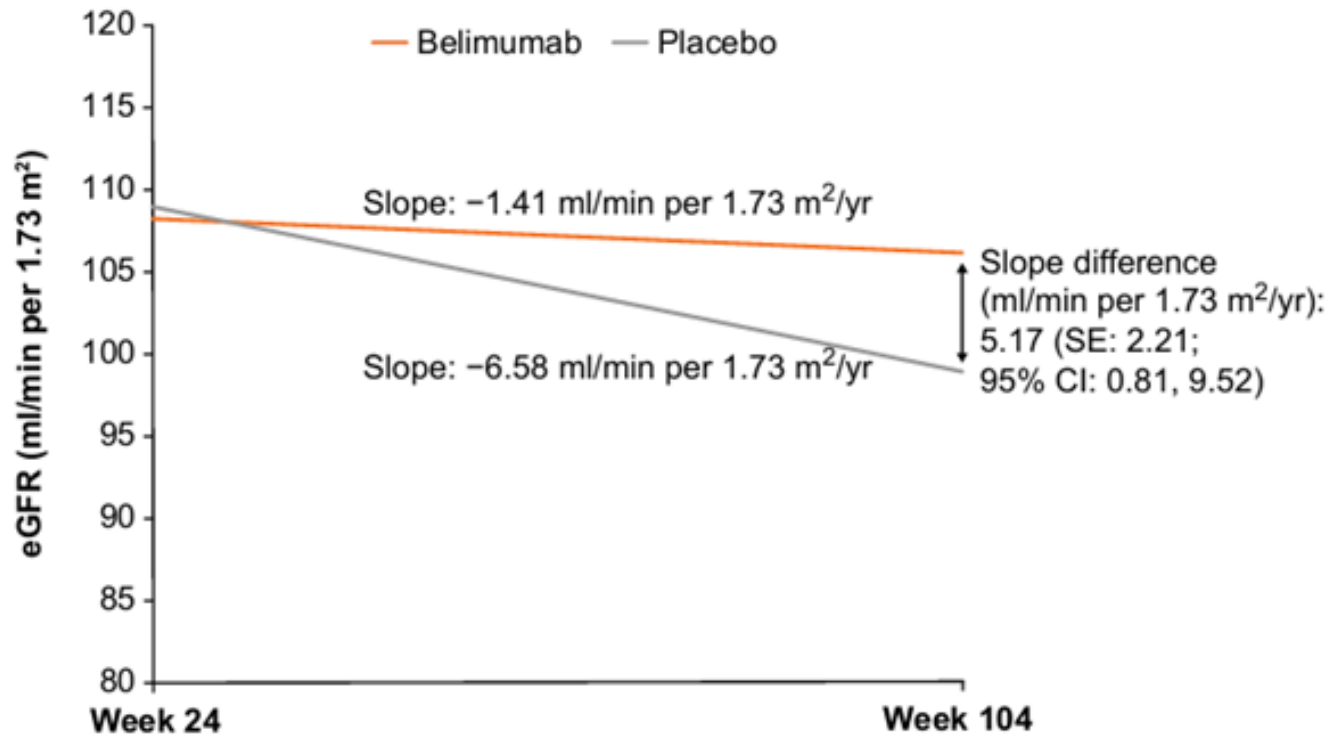
BEL群：46.7% vs PBO群：31.6%

OR 1.79 [1.07-2.99]

	MMF subgroup (class III or IV ± concomitant class V)		BLISS-LN overall population (MMF or CYC)	
Variable	Belimumab (n = 135)	Placebo (n = 136)	Belimumab (n = 223)	Placebo (n = 223)
uPCR responders at week 104				
uPCR < 0.5 g/g responders, No. (%) ^a	56 of 135 (41.5)	36 of 136 (26.5)	88 of 223 (39.5)	64 of 223 (28.7)
Treatment difference vs. placebo, %	15.0		10.8	
OR (95% CI) ^b	1.84 (1.09 to 3.12)		1.58 (1.05 to 2.38)	
eGFR, ml/min per 1.73 m ²				
Baseline absolute value, No.	135	136	223	223
Mean (SD)	97.7 (35.79)	100.1 (38.56)	100.0 (37.71)	101.0 (42.70)
Median (IQR)	93.0 (72.0 to 118.0)	102.5 (69.0 to 127.0)	99.0 (72.0 to 124.0)	98.0 (67.0 to 127.0)
Absolute change from baseline at week 104, No.	93	81	140	129
Mean (SD)	10.8 (27.77)	3.7 (34.68)	9.0 (25.53)	2.6 (34.34)
Median (IQR)	6.0 (−2.0 to 24.0)	−1.0 (−12.0 to 21.0)	1.5 (−2.0 to 19.5)	−1.0 (−12.0 to 19.0)
Treatment difference vs. placebo, mean (SE)	7.1 (4.74)		6.4 (3.67)	
Time to kidney-related event or death ^c				
Patients with an event, No./total (%)	19 of 135 (14.1)	34 of 136 (25.0)	35 of 223 (15.7)	63 of 223 (28.3)
Treatment difference vs. placebo, HR (95% CI) ^b	0.48 (0.27 to 0.85)		0.51 (0.34 to 0.77)	

- 尿蛋白およびeGFRの悪化、腎関連イベントも抑制
- 尿蛋白の改善率は特にMMF subgroupにおいてよりPBO群と大きい差を示した

eGFR slope: BEL追加により24–104週のeGFR低下速度を抑制



BEL : -1.41 /year
PBO : -6.58 /year
差 : +5.17
95%CI 0.81-9.52

Belimumab, any visit, No. 122
Placebo, any visit, No. 120

110
103

脱落例も含めたITTで解析(on study解析)

安全性

Variable	MMF subgroup (class III or IV ± concomitant class V)	
	Belimumab (n = 135)	Placebo (n = 137)
Patients with ≥1 AE	131 (97.0)	130 (94.9)
Patients with ≥1 treatment-related AE ^a	70 (51.9)	72 (52.6)
Patients with ≥1 SAE	32 (23.7)	45 (32.8)
SAEs by system organ class in ≥5% of patients in either treatment group		
Infections and infestations	18 (13.3)	31 (22.6)
Gastrointestinal tract disorders	2 (1.5)	8 (5.8)
AEs of special interest		
Malignancies excluding NMSC	2 (1.5)	0
Malignancies including NMSC	2 (1.5)	0
Postinfusion systemic reactions	12 (8.9)	14 (10.2)
All infections of special interest (OI, HZ, TB, and sepsis)	20 (14.8)	22 (16.1)
Serious infections of special interest	4 (3.0)	5 (3.6)
All adjudicated OIs	8 (5.9)	3 (2.2)
Adjudicated OIs excluding TB and HZ	2 (1.5)	2 (1.5)
Active TB	1 (0.7)	0
All HZ	16 (11.9)	13 (9.5)
Sepsis	0	2 (1.5)
Depression/suicide/self-injury	6 (4.4)	10 (7.3)
Deaths (on treatment with death anytime)	2 (1.5)	3 (2.2)
Deaths (on treatment with death on treatment)	1 (0.7)	2 (1.5)

- AEはほぼ同等
- SAE; BEL群:23.7% vs PBO群:32.8%
- 重篤感染の増加もなし

考察

- 本研究では、104週時点でのCRR達成率はBEL群とPBO群で14.9%の差があり (OR : 2.2) 、 BLISS-LN全体解析の10.3%より大きい結果となった。
- また、尿蛋白だけでなく腎関連イベントの低下やeGFR slopeにおいても有意な改善を認め、腎保護の観点からの有効性も期待される結果となった。
- BLISS-LN試験ではBELの効果が過小評価されていた可能性があり、その理由としてIVCY投与例およびclass V腎炎例が含まれていたことが考えられる。特にclass V腎炎は尿蛋白の減少に時間がかかるとされており、本研究での追跡期間では治療効果を十分に捉えられなかった可能性も考えられる。

Limitation

- 事後解析である
- Subgroup解析であり、症例数は多くない
- eGFR slopeにおいては、24週まで治療継続できたという選択バイアスの存在がある
- 腎生検の再評価はしていない
- MMFの投与量やアドヒアランスに関しては検討していない