

## A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis



see commentary on page 224  
OPEN

Brad H. Rovin<sup>1</sup>, Richard Furie<sup>2</sup>, Y.K. Onno Teng<sup>3</sup>, Gabriel Contreras<sup>4</sup>, Ana Malvar<sup>5</sup>, Xueqing Yu<sup>6</sup>, Beulah Ji<sup>7</sup>, Yulia Green<sup>7</sup>, Tania Gonzalez-Rivera<sup>8,10</sup>, Damon Bass<sup>8</sup>, Jennifer Gilbride<sup>9</sup>, Chun-Hang Tang<sup>9</sup> and David A. Roth<sup>8</sup>

**Publication** : KIDNEY INTERNATIONAL

KI 2022, Vol. 101 Issue 2p403–413 ; Doi 10.1016/j.kint.2021.08.027

**Mots-clés** : Lupus - Néphropathie lupique - Belimumab

### Introduction

La néphropathie lupique (NL) conserve un pronostic sévère malgré les traitements immunosuppresseurs actuellement recommandés en traitement d'attaque, comme le Cellcept et l'Endoxan, avec un taux de réponse faible, un risque de rechute élevé, conduisant à l'IRC terminale dans 30% des cas. Le Belimumab, un anticorps monoclonal humanisé recombinant, a montré son efficacité dans l'étude BLISS-LN (1) pour le traitement de la néphropathie lupique. Cet article (2) rapporte une analyse post-hoc de l'étude BLISS-LN qui détaille les critères de réponse rénale en fonction de différents sous-groupes définis selon des paramètres cliniques et biologiques au diagnostic.

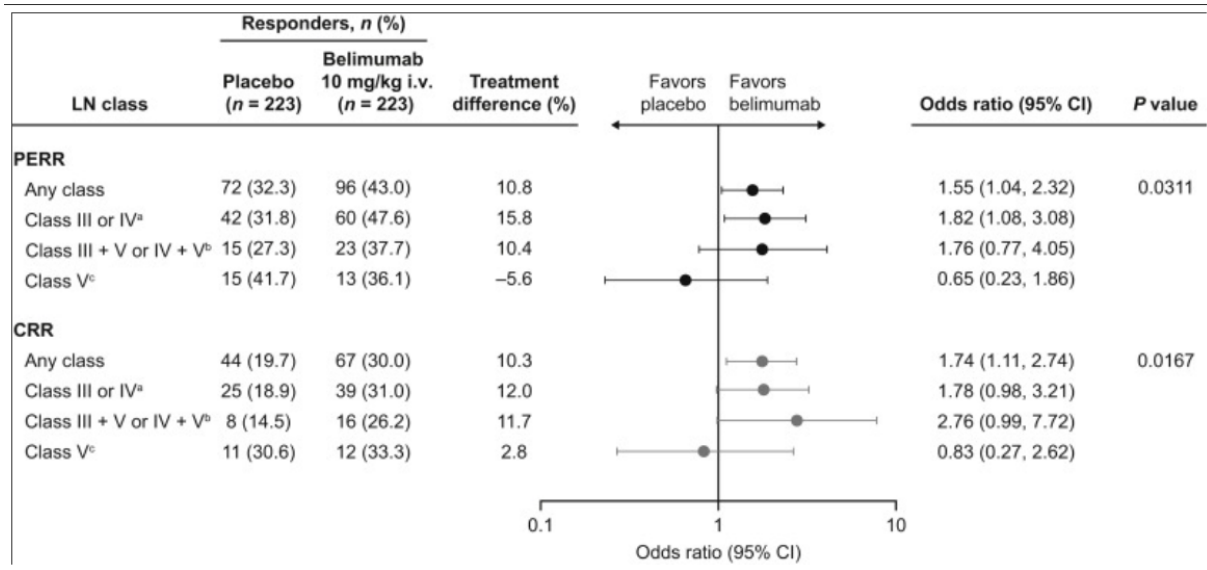
### Méthodes

BLISS-LN est un essai de phase 3 multicentrique randomisé contrôlé testant l'ajout du Belimumab au traitement standard (CYC/AZA ou MMF) versus placebo, avec une durée de suivi de deux ans. 448 patients avec un diagnostic histologique de néphropathie lupique active de classe III ou IV +/- V ou V isolée, en association avec une protéinurie > 1 g/g ont été inclus. Le critère primaire était le PERR (primary efficacy renal response), un critère combinant protéinurie/créatininurie  $\leq 0,7$  g/g et baisse du DFG < 20% et pas d'incrémentation du traitement. La rémission rénale complète était définie par un rapport protéinurie/créatininurie < 0,5 g/g et une baisse du DFG < 10% et pas d'incrémentation du traitement. Les PERRR et CRR (complete renal response) ont été analysées secondairement dans des sous-groupes de patients. D'autres critères de réponse étaient analysés dans cette analyse post-hoc.

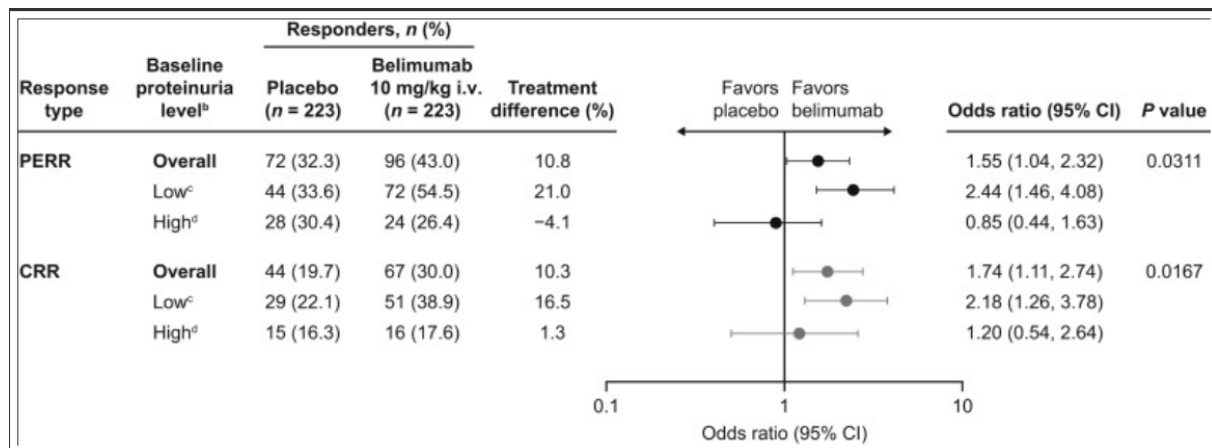
### Résultats

Dans l'étude principale (1), il a été démontré que l'ajout de Belimumab améliorait la réponse rénale (PERR et CRR) sans augmenter les effets indésirables.

Dans l'étude de sous-groupes, la réponse rénale (PERR et CRR) était supérieure dans le groupe Belimumab dans les sous-groupes de NL prolifératives (classe III ou IV), à l'opposé du sous-groupe de NL classe V où la différence n'était plus significative.



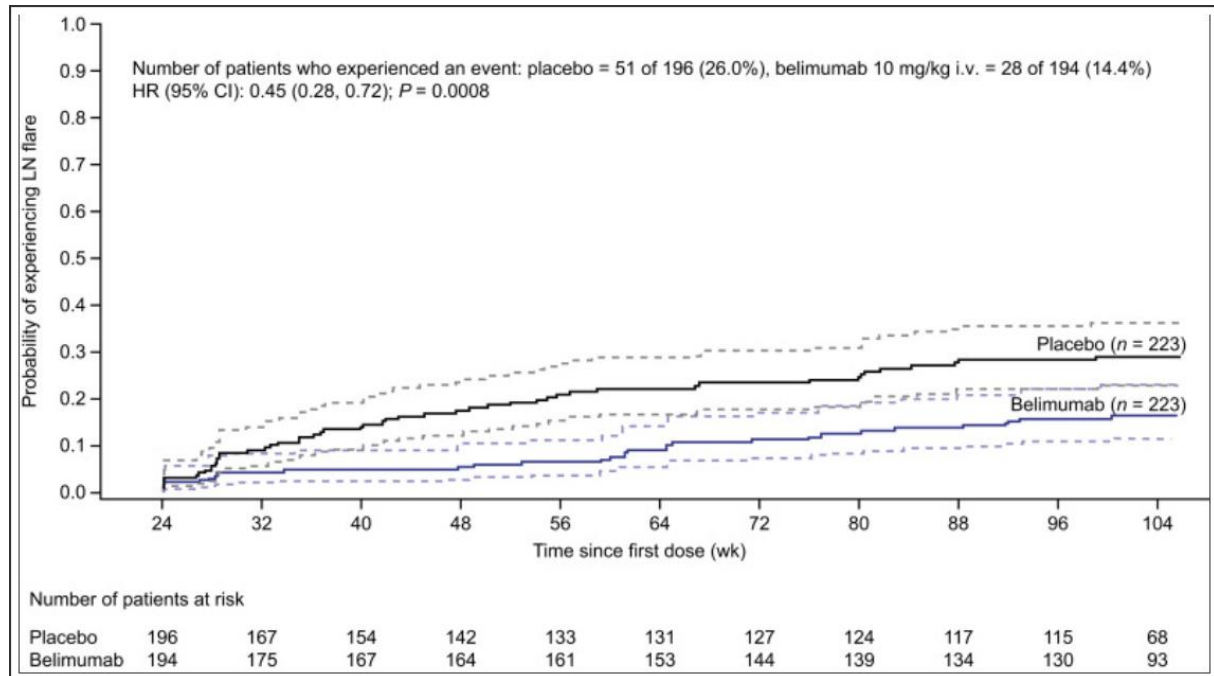
Chez les patients ayant une valeur de protéinurie/créatininurie supérieure à 3 g/g, le Belimumab n'améliorait pas la réponse rénale (PERR ou CRR). En revanche, la supériorité du Belimumab était retrouvée si l'on étudiait le délai pour un évènement rénal, une baisse du DFG > 30% ou 40%.



Il y avait supériorité du Belimumab dans la population globale sur le délai de survenue d'un évènement rénal (élévation protéinurie, baisse DFG, IRC terminale) ou du décès. Dans les sous-groupes CYC/AZA ou classe V « pure », la supériorité n'était cependant plus significative. En intention de traiter, la progression de l'insuffisance rénale était plus lente pour la totalité du

groupe Belimumab, en prenant comme critères la pente de déclin du DFG, ou le temps pour atteindre une baisse de 30% ou 40% du DFG.

Après un suivi de 18 mois après le traitement d'induction, le Belimumab permettait de diminuer le risque de rechutes de 55%, quels que soient le traitement ou la classe histologique.



Le Belimumab semble donc prévenir la progression de l'insuffisance rénale par un possible effet anti-fibrosant, mais aussi en diminuant les rechutes comme cette étude post-hoc le montre. L'efficacité du Belimumab pourrait être moindre dans certains sous-groupes de patients, mais les résultats diffèrent en fonction des critères étudiés. Certains critères utilisés dans cette analyse post-hoc sont peu couramment utilisés. Les discordances de résultats en fonction des marqueurs de réponse rénale utilisés soulignent la difficulté d'évaluer la réponse rénale au cours de la néphropathie lupique, la biopsie restant le Gold standard.

1. Furie R., Rovin B.H., Houssiau F., et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2020; 383: 1117-1128.
2. H. Rovin, Richard Furie, Y.K. Onno Teng, et al. A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis. *Kidney Int.* 2022 ; 101(2) : 403-413.

### Points forts :

Essai international multicentrique randomisé en double aveugle

Intérêt de préciser les sous-groupes chez qui le traitement pourrait être plus efficace (personnalisation du traitement de la néphropathie lupique)

**Points faibles:**

Etude post-hoc non conçue initialement pour étudier la réponse au Belimumab en fonction de sous-groupes ou d'autres critères rénaux

Perte de puissance en divisant en sous-groupes (plus petite taille des échantillons)

Analyse faite chez les patients toujours traités à 24 semaines, entraînant un biais de sélection Dr

**Dr Claire Cartery pour la *commission Néphrologie clinique* de la SFNDT**

**27 Juin 2022**