

Roche

Respuesta renal y efecto sobre el ahorro de esteroides en pacientes con nefritis lúpica activa tratados con obinutuzumab: Análisis retrospectivo del estudio fase 2 Nobility

Brad H. Rovin,¹ Jorge A. Ross Terres,² Sophia Giang,² Thomas Schindler,³ Armando Turchetta,⁴ Jay P. Garg,² Richard A. Furie,⁵ William F. Pendergraft III,² Ana Malvar⁶

¹Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina de la Universidad Estatal de Ohio, Columbus, OH, EE.UU.; ²Genentech, Inc., South San Francisco, CA, EE.UU.;

³F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basilea, Suiza; ⁴Northwell Health, Great Neck, NY, EE.UU.; ⁵Unidad de Nefrología, Hospital Fernández, Buenos Aires, Argentina

Declaración de intereses económicos

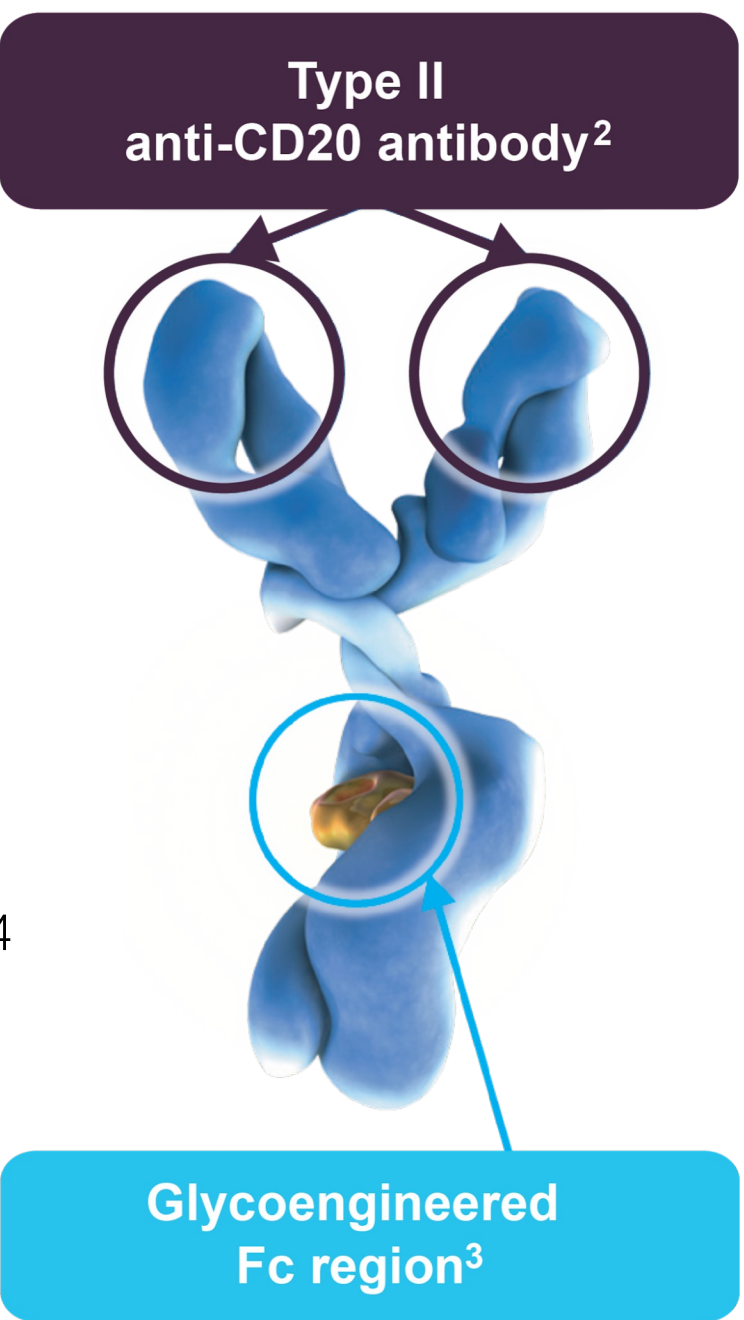
- B.H. Rovin ha recibido honorarios por asesoramiento de Genentech, Inc., Aurinia, Bristol Myers Squibb, Biogen, Pfizer, Eli Lilly, GSK, Mallinckrodt, EMD Serono, Omeros, Calliditas, Retrophin y BioMarin
- J. Ross Terres, S. Giang, J. Garg y W.F. Pendergraft son empleados de Genentech, Inc. y accionistas de F. Hoffmann-La Roche Ltd. T. Schindler and A. Turchetta are employees and shareholders of F. Hoffmann-La Roche Ltd
- T. Schindler y A. Turchetta son empleados y accionistas de F. Hoffmann-La Roche Ltd
- R.A. Furie ha recibido financiación para investigación y honorarios como asesor de Genentech, Inc.
- A. Malvar ha recibido honorarios como asesor de Genentech, Inc. y F. Hoffmann-La Roche Ltd
- Este estudio fue financiado por Genentech, Inc./F. Hoffmann-La Roche Ltd
- Health Interactions, Inc. prestó ayuda editorial, que fue financiada por Genentech, Inc./F. Hoffmann-La Roche Ltd

Depleción de linfocitos B para el tratamiento de la nefritis lúpica proliferativa

Los **linfocitos B** son esenciales para la patogénesis del lupus eritematoso sistémico y la nefritis lúpica¹

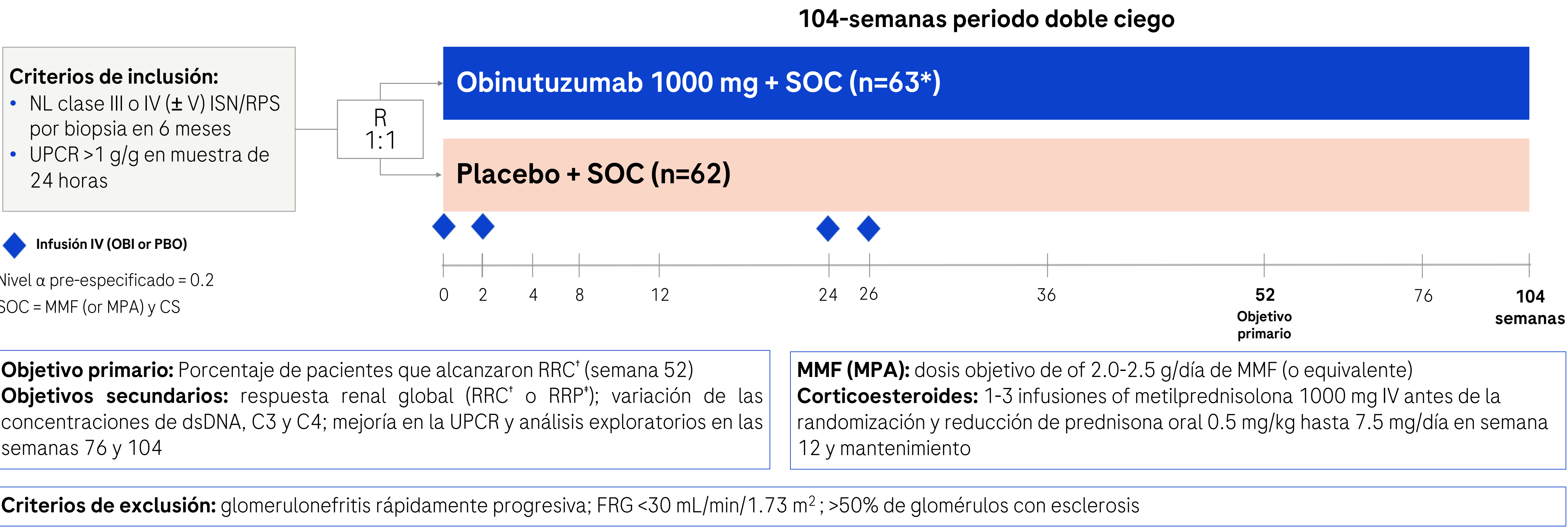
Obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal tipo II anti-CD20 humanizado² con mayor lisis de linfocitos B frente a otros anti-CD20 debido a:

- Glicoingeniería:**
Citotoxicidad dependiente de anticuerpos hasta 100x^{3,4}
- Conformación de unión de tipo II:**
Mayor muerte celular directa, menor internalización y menor dependencia de la citotoxicidad dependiente del complemento^{3,4}



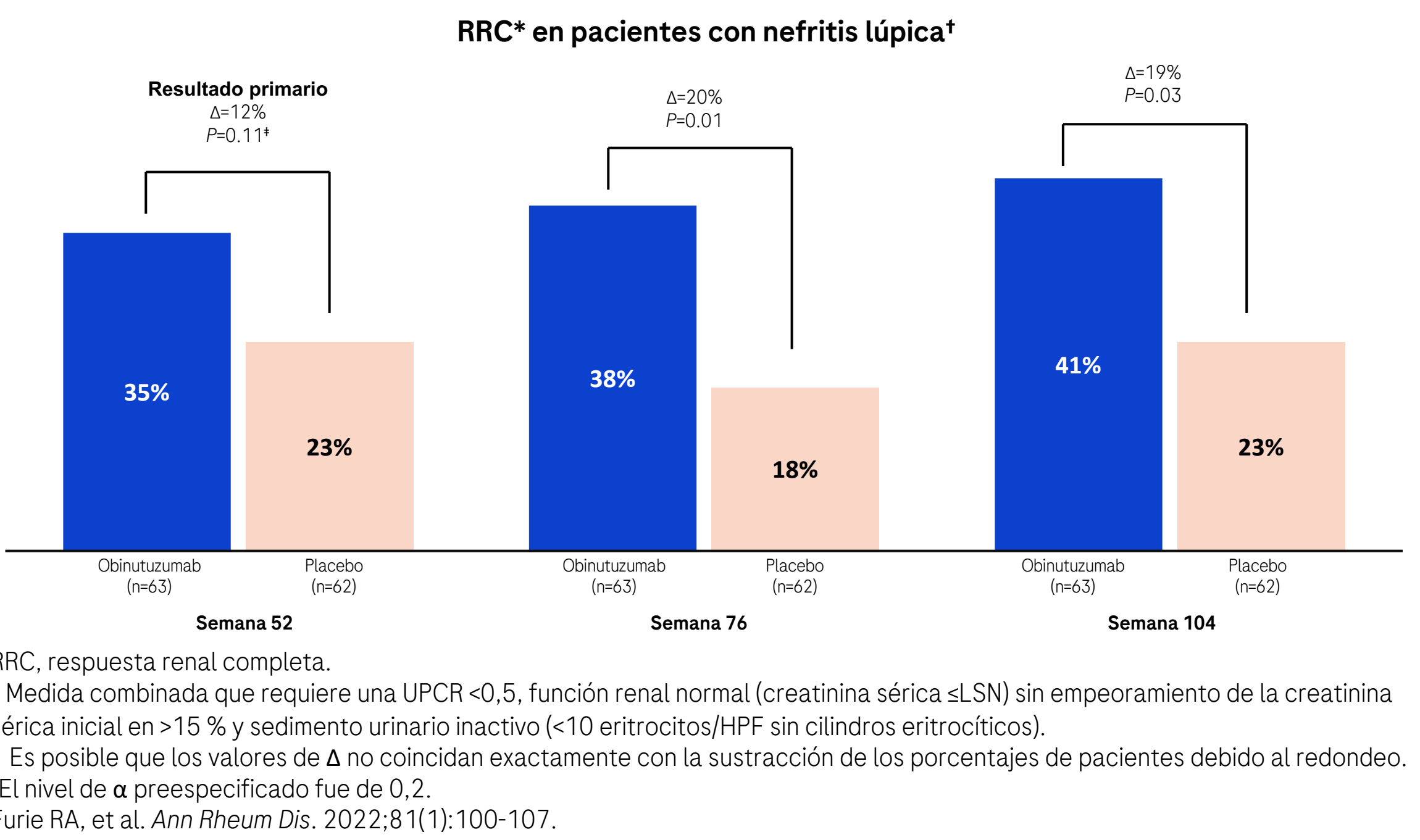
Obinutuzumab actualmente no está indicado para el tratamiento de la nefritis lúpica.
CD, cluster of differentiation.
1. Parodis I, et al. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:952304. 2. Gazyva (obinutuzumab). Prescribing information. Genentech, Inc.; 2022. 3. Herter S, et al. *Mol Cancer Ther*. 2013;12(10):2031-2042.
4. Mössner E, et al. *Blood*. 2010;115(22):4393-4402.

Diseño del Estudio NOBILITY



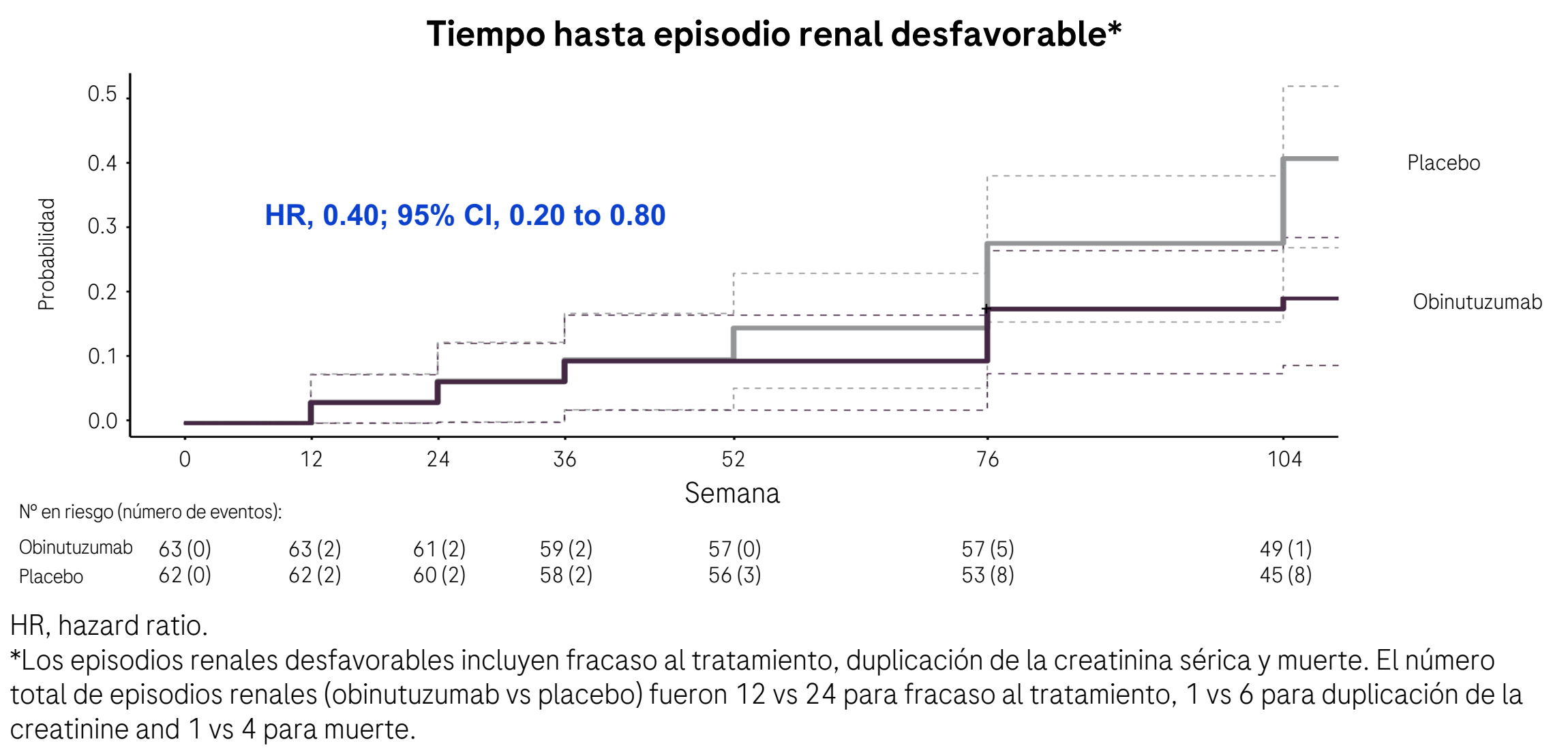
RRC, respuesta renal completa; CS, corticosteroides; dsDNA, DNA de doble cadena; FRG, Filtrado renal glomerular; HPF, campo de alta potencia; ISN, International Society of Nephrology; IV, intravenoso; NL, Nefritis lúpica; MMF, micofenolato mofetilo; MPA, ácido micofenólico; OBI, obinutuzumab; PBO, placebo; RRP, respuesta renal parcial; R, randomización; RBS, eritrocitos; RPS, Renal Pathology Society; SOC, estándar de tratamiento; LSN, límite superior de la normalidad; UPCR, relación proteína/creatinina en orina.
*Una paciente randomizada asignada a obinutuzumab no recibió obinutuzumab debido a la gestación.
**Una medida compuesta que requiere UPCR <0.5, función renal (creatinina sérica \leq LSN) sin empeoramiento de la creatinina sérica basal >15% y sedimento urinario inactivo (<10 RBCs/HPF sin cilindros eritrocíticos).
*Una medida compuesta que requiere una reducción \geq 50% de la UPCR desde el inicio hasta un valor <1 (<3 si la UPCR basal fue \geq 3), creatinina sérica no aumentó >15% respecto al inicio y el sedimento urinario <10 RBCs/HPF o aumentó \leq 50% respecto al valor basal.
ClinicalTrials.gov. Accessed October 18, 2023. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02550652>.

NOBILITY RRC* fue mayor con obinutuzumab en todos los muestreos

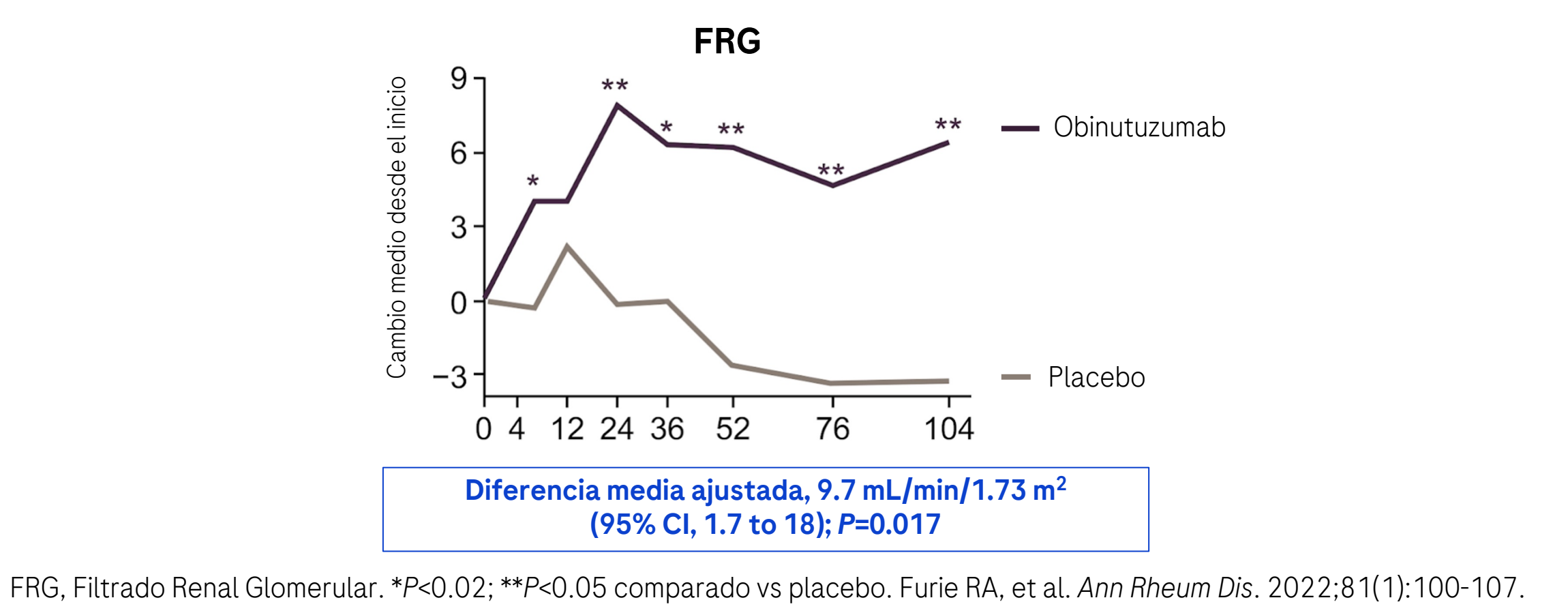


Resultados del análisis retrospectivo

Obinutuzumab reduce significativamente el riesgo de episodios renales desfavorables



NOBILITY
La mejoría en el FRG fue mayor con obinutuzumab



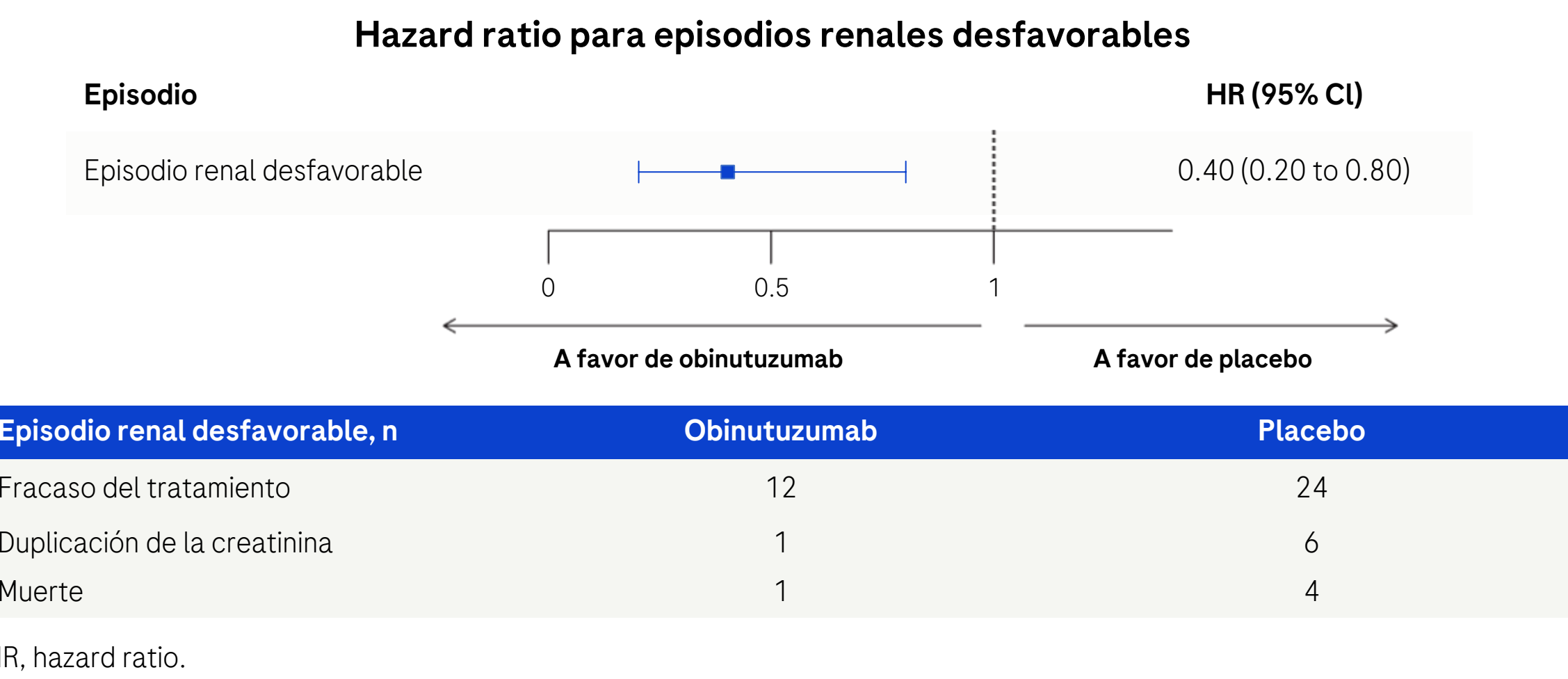
Análisis retrospectivo de los resultados renales adicionales

Objetivo: Evaluar los resultados renales en pacientes con nefritis lúpica tratados con obinutuzumab en el ensayo de fase 2, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo NOBILITY (NCT02550652)

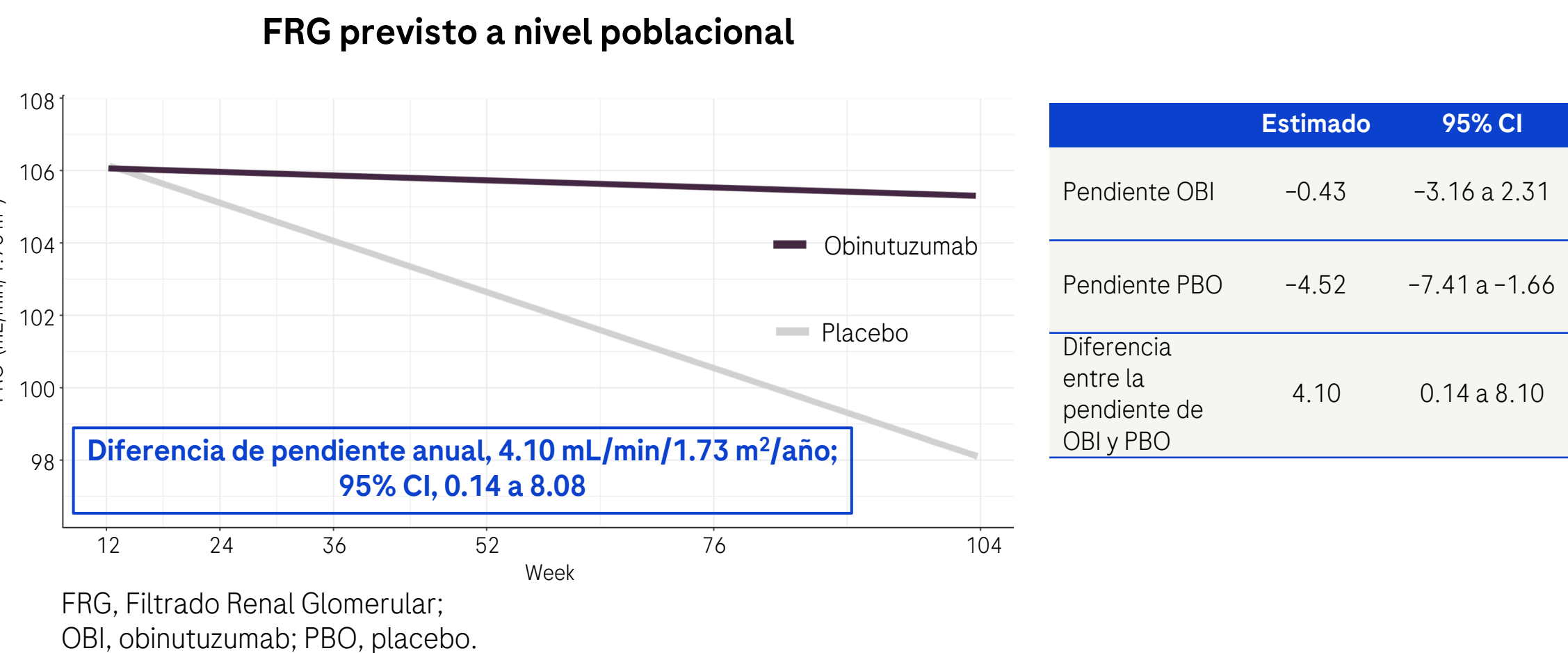
Endpoints	Metodología
Tiempo hasta el primer episodio renal desfavorable Fracaso del tratamiento, duplicación de la creatinina sérica o muerte	Análisis de regresión de Cox
Pendiente de evolución del FRG Evolución desde la semanas 12 a la 104*	Modelo lineal de efectos mixtos

FRG, Filtrado Renal Glomerular.
*La pendiente del FRG se evaluó desde la semana 12 a la 104 para mitigar la influencia de cualquier cambio agudo que pudiera haberse producido en respuesta al tratamiento (Por ejemplo, exposición a altas dosis de glucocorticoides).

Resumen de episodios renales desfavorables



Obinutuzumab atenuó significativamente el descenso de la pendiente de FRG en comparación con placebo



Conclusiones

El tratamiento con obinutuzumab:

- Incrementó las tasas de RRC
 - Disminuyó el riesgo de episodios renales desfavorables
 - Redujo la disminución del FRG
- Estos resultados sugieren una mejor preservación a largo plazo de la función renal con el tratamiento obinutuzumab

Obinutuzumab se está evaluando actualmente en pacientes con nefritis lúpica proliferativa activa en el ensayo clínico mundial de registro fase 3 REGENCY (NCT04221477)

RRC, Respuesta Renal Completa; FRG, Filtrado Renal Glomerular.

