



B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Richard A Furie ¹, Gustavo Aroca ², Matthew D Cascino ³, Jay P Garg ³, Brad H Rovin ⁴, Analia Alvarez ⁵, Hilda Fragoso-Loyo ⁶, Elizabeth Zuta-Santillan ⁷, Thomas Schindler ⁸, Paul Brunetta ³, Cary M Looney ³, Imran Hassan ⁹, Ana Malvar ¹⁰

Publication : Ann Rheum Dis. 2022 Jan; 81(1): 100–107. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220920

Mots-clés : Néphropathie lupique, obinutuzumab, essai thérapeutique

Introduction

L'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale dans la néphropathie lupique proliférative a grandement diminué à partir de 1980 avec la généralisation de l'usage des immunosuppresseurs notamment du cyclophosphamide. Malgré des recommandations internationales, la généralisation de l'accès aux immunosuppresseurs et la diminution des doses cumulés de cyclophosphamide et de corticoïdes, une revue de la littérature récente mettait en évidence un relatif plateau du pronostic rénal depuis 1990, suggérant, que les limites d'efficacité des traitements actuels étaient atteintes, et qu'une amélioration du pronostic rénal dans la néphropathie lupique proliférante nécessiterait de nouveaux traitements. On considère actuellement que le risque d'insuffisance rénale chronique terminal à 15 ans est de 22% dans la néphropathie lupique proliférante et 44% dans la néphropathie lupique de classe IV.

Les lymphocytes B sont reconnus comme des médiateurs clés associés à la pathogénie du lupus cependant, le rituximab et l'ocrelizumab, des anti CD20 de type I, n'ont pas réussi à démontrer une amélioration du pronostic rénal en addition du traitement de référence. La présence de lymphocytes B résiduels dans le sang périphérique après le traitement par rituximab a été associée à une moindre réponse dans la néphropathie lupique, suggérant une relative résistance à la déplétion des cellules B. L'obinutuzumab est un anti-CD20 humanisé de type II qui a une cytotoxicité pour les cellules B supérieure aux anti-CD20 de type I.

Méthodes

Essai multicentrique, en double aveugle, phase 2, randomisée, contrôlée. Réalisé sur 43 sites en Amérique du Nord, en Amérique du Sud, Europe et Israël entre 2015 et 2017.

Critères d'inclusion : Adultes de 18 à 75 ans, avec lupus erythémateux systémique selon les critères de la classification de 1997 de l'Américain College of Rheumatology, biopsie rénale avec néphropathie lupique classe III ou IV active ou active/chronique (+/- classe V) selon les critères de 2003 de la Société internationale de néphrologie / Société de pathologie rénale dans les 6 mois précédant l'inclusion, ratio protéine/créatinine urinaire UPCR > 1 et débit de filtration glomérulaire ≥ 30 mL/min/1,73 m².

Protocole : L'obinutuzumab a été administré en perfusion intraveineuse en aveugle, 1000 mg le jour 1 et les semaines 2, 24 et 26, après prémédication avec méthylprednisolone 80 mg par voie intraveineuse. Le groupe placebo a reçu une perfusion intraveineuse de placebo le jour 1 et les semaines 2, 24 et 26 après perfusion de méthylprednisolone placebo.

Tous les patients ont reçu du mycophénolate mofétil (MMF), des bolus de méthylprednisolone puis un régime oral de corticostéroïdes (dose initiale de prednisone : 0,5 mg/kg/jour, maximum 60 mg/jour, avec une réduction à 7,5 mg/jour à la semaine 12).

Il a été recommandé que les patients reçoivent des médicaments antipaludiques, un inhibiteur de l'ECA ou un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine, du calcium et de la vitamine D à des doses stables tout au long de l'étude.

Critère de jugement principal : proportion de patients qui ont atteint la rémission complète : à la semaine 52, une mesure composite exigeant l'UPCR <0,5, une fonction rénale normale sans augmentation de la créatinine sérique de base de plus de 15 % et un sédiment urinaire inactif (globules rouges <10/mm³).

Patients ayant reçu des thérapies de sauvetage telles que le cyclophosphamide, le rituximab, le tacrolimus ou un bolus de méthylprednisolone supplémentaire ont été considérés comme non-répondeurs.

Résultats

Sur 242 patients, 125 ont été randomisés et ont reçu un placebo (n = 62) ou de l'obinutuzumab (n = 63) en plus du MMF et des corticostéroïdes.

Les femmes représentaient 85 % de la cohorte de l'étude, et l'âge moyen était de 33 ans. 73% étaient hispaniques ou latino-américaines.

Au total, 74 % avaient une néphropathie lupique classe IV, le reste avaient une classe III. Une néphropathie lupique classe V concomitante était présente dans 30 % des cas.

Les valeurs moyennes d'UPCR à l'inclusion étaient (\pm ET): $3,12 \pm 2,56$; de créatinine sérique : $0,84 \pm 0,33$ mg/dL ; et de DFGe : $102,0 \pm 31,7$ mL/min/1,73 m².

A 52 semaines il y avait encore 115 patients (92 %) dans l'étude et à 104 semaines, 103 patients (82 %).

Une proportion plus élevée de patients sous obinutuzumab que sous placebo a atteint une rémission complète à la semaine 52, respectivement 35 % (22/63) et 23% (14/62), La différence en pourcentage était de 12 % (IC à 95 % -3,4 % à 28 %, $p=0,115$).

A la semaine 104, 41 % de rémission complète (26/63) était observée dans le groupe obinutuzumab contre 23 % (14/62) dans le groupe placebo. La différence en pourcentage était de 19 % (IC à 95 % de 2,7 % à 35 %, $p = 0,026$)

Dans les analyses de sous-groupes le bénéfice de l'obinutuzumab était le plus élevé chez les patients avec UPCR de base ≥ 3 et ceux avec la classe IV (par rapport avec classe III).

Comparativement au placebo, dans le groupe obinutuzumab de 4 à 104 semaines on observait une amélioration par rapport à la ligne de base du C3, C4 et des anticorps anti-dsDNA et aux semaines 52 à 104 une diminution de l'UPCR.

L'obinutuzumab a entraîné une déplétion rapide et soutenue des lymphocytes B CD19+ périphériques à ≤ 5 cellules/ μL , chez 98 % des patients à 2 semaines et 94% à 52 semaines. À la semaine 104 la déplétion des lymphocytes B CD19+ persistait chez seulement 12 % des patients ayant reçu l'obinutuzumab.

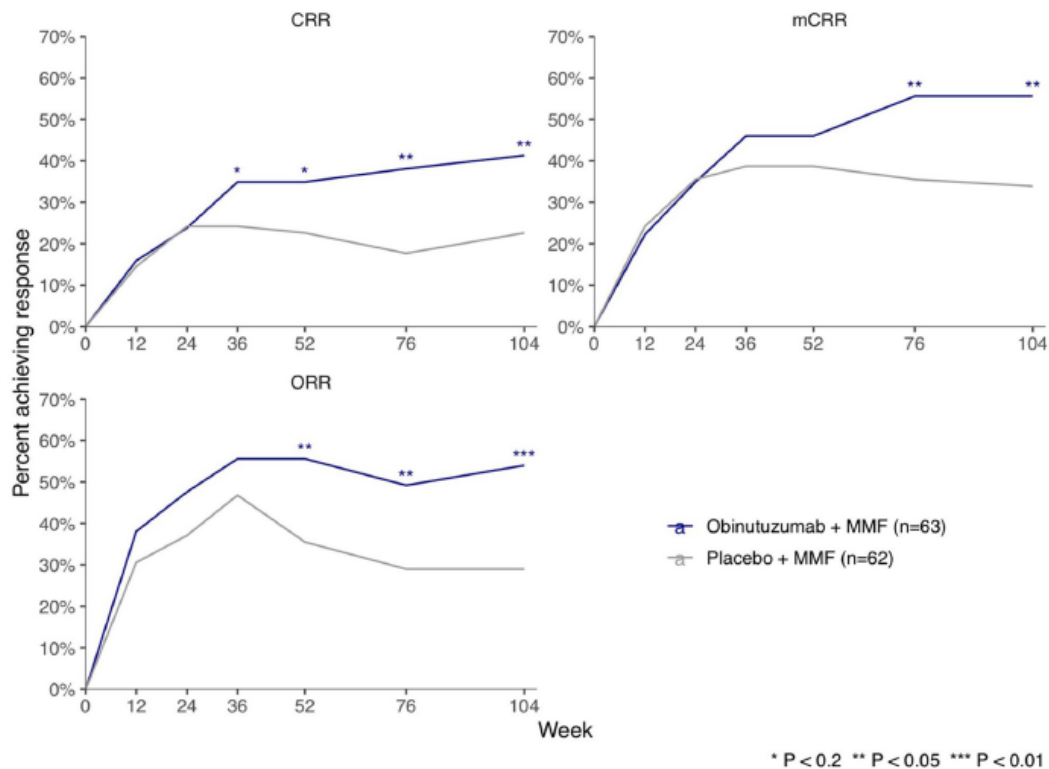
L'obinutuzumab était associé avec une diminution rapide et soutenue des taux d'IgM par rapport au placebo ; avec à la semaine 104, des IgM inférieures à la normale dans 33 % dans le groupe obinutuzumab contre 8 % dans le groupe placebo.

À la semaine 104, neuf patients (14 %) du groupe obinutuzumab et 15 patients (24 %) du groupe placebo ont reçu un ou plusieurs thérapies de sauvetage.

L'exposition cumulée médiane (IQR) aux corticostéroïdes était respectivement de 6561 (5938–7473) et 6672 (5785–7380) mg d'équivalent prednisone jusqu'à la semaine 104 et la dose médiane de MMF était de 2,0 g/jour dans les deux groupes.

Jusqu'à la semaine 104, au moins un événement indésirable était observé chez 91 % dans le groupe obinutuzumab et 89 % dans le groupe placebo. Les effets indésirables graves étaient observés chez 25 % des patients du groupe obinutuzumab et 30 % du groupe placebo. Et une infection grave chez 8% des patients du groupe obinutuzumab contre 18% du groupe placebo.

Cinq décès sont survenus jusqu'à la semaine 104, un dans le groupe obinutuzumab (Perforation gastro-intestinale) et quatre dans le groupe placebo (hémorragie gastro-intestinale, LED réfractaire, leucoencéphalopathie multifocale (LEMP), infection respiratoire).



Renal responses over time. CRR, complete renal response; mCRR, modified CRR; MMF, mycophenolate mofetil; ORR, overall renal response.

Points forts

L'obinutuzumab s'est avéré supérieur au placebo pour l'obtention de rémission complète chez les patients avec néphropathie lupique prolifératif lorsqu'il est ajouté au MMF et aux corticostéroïdes, de manière non significative à 52 et statistiquement significative à 104 semaines.

L'obinutuzumab entraîne une libération périphérique rapide, profonde et durable des lymphocytes B.

La tolérance clinique est bonne, il n'a pas été observé de différence d'incidence effet indésirable entre les groupe obinutuzumab et placebo.

Points faibles

Les deux tiers des patients de cette étude ont été recrutés des pays d'Amérique latine, et seule une petite proportion de la population était de descendance africaine.

On ne connaît pas la proportion de patient traité par médicaments antipaludiques et inhibiteur du système rénine angiotensine au cours du suivi.

Dans le groupe Obinutuzumab il y a eu 4 injections de méthylprednisolone 80 mg, qu'il n'y a pas eu dans le groupe placebo mais la similarité de la dose cumulée de corticostéroïdes entre les groupes plaide en faveur d'un effet non significatif.

Cette étude avait une taille d'échantillon limitée, et les analyses de la semaine 104 étaient exploratoires et non ajustées pour la multiplicité.

PHRC en cours, OBILUP, à l'initiative de Nathalie COSTEDOAT-CHALUMEAU, qui compare Mycophenolate Mofetil + corticoïdes et Mycophenolate Mofetil + Obinutuzumab dans la néphropathie lupique proliférante.

Dr Aymeric COUTURIER pour la *commission Néphrologie clinique* de la SFNDT

28 août 2022