



# Reumatología Clínica

<https://www.reumatologiaclinica.org>



**P044 - Ianalumab (VAY736), un biológico con doble mecanismo de acción que combina la inhibición del receptor BAFF con la depleción de las células B, para el tratamiento del síndrome de SJÖGREN primario: resultados de un estudio internacional aleatorizado, controlado con placebo en 190 pacientes**

I. Castellvi Barranco<sup>1</sup>, S. Bowman<sup>2</sup>, R. Fox<sup>3</sup>, T. Dörner<sup>4</sup>, X. Mariette<sup>5</sup>, A. Papas<sup>6</sup>, T. Grader-Beck<sup>7</sup>, B.A. Fisher<sup>2,8</sup>, F. Barcelos<sup>9</sup>, S. de Vita<sup>10</sup>, H. Schulze-Koops<sup>11</sup>, R.J. Moots<sup>12</sup>, G. Junge<sup>13</sup>, J. Woznicki<sup>14</sup>, M. Sopald<sup>13</sup>, W.L. Luo<sup>14</sup> y W. Hueber<sup>13</sup>

<sup>1</sup>Unidad funcional de Enfermedades Autoinmunitarias Sistémicas. Servicio de Reumatología. Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. <sup>2</sup>University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust. Birmingham (Reino Unido). <sup>3</sup>Scripps Memorial Hospital and Research Institute. La Jolla. California (EEUU). <sup>4</sup>Charité Universitätsmedizin Berlin and DRFZ. Berlín (Alemania). <sup>5</sup>Center for Immunology of Viral Infections and Autoimmune Diseases. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Hôpitaux Universitaires Paris-Sud. Le Kremlin-Bicêtre. Université Paris Sud. INSERM. París (Francia). <sup>6</sup>Tufts School of Dental Medicine. Massachusetts (EEUU). <sup>7</sup>Johns Hopkins University. Baltimore (EEUU). <sup>8</sup>University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust. Birmingham Biomedical Research Centre. Birmingham (Reino Unido). <sup>9</sup>Nova Medical School. Hospital Cuf Descobertas. Instituto Português de Reumatologia. Lisboa (Portugal). <sup>10</sup>Rheumatology Clinic. Udine University Hospital. Department of Medical Area. University of Udine. Udine (Italia). <sup>11</sup>Department of Rheumatology/Clinical Immunology. Ludwig-Maximilians-University Munich. Munich (Alemania). <sup>12</sup>Institute of Ageing and Chronic Disease. Liverpool (Reino Unido). <sup>13</sup>Novartis Pharma AG. Basilea (Suiza). <sup>14</sup>Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover. New Jersey (EEUU).

## Resumen

**Introducción y objetivos:** El síndrome de Sjögren primario (SSp) es una enfermedad autoinmune multiorgánica crónica que afecta principalmente a las glándulas exocrinas y se caracteriza por hiperactividad de las células B. No existen tratamientos sistémicos aprobados. Ianalumab (VAY736) es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano anti-factor activador de las células B (BAFF), diseñado para la depleción de células B mediada por ADCC, proporcionando un doble mecanismo de acción y un tratamiento específico para el pSS. Este ensayo fase 2b para la evaluación dosis-respuesta en un amplio rango de dosis de VAY736, siendo el objetivo principal el cambio desde basal (BL) en el índice EULAR de actividad de la enfermedad del síndrome de Sjögren (ESSDAI) tras 24 semanas (sem). Se presentan los datos de eficacia y seguridad a la sem 24. El estudio está en marcha con un segundo período de tratamiento ciego hasta la sem 52.

**Métodos:** 190 pacientes con pSS se aleatorizaron 1:1:1:1 para recibir mensualmente dosis de placebo (PBO) o una de las tres dosis de VAY736; 5 mg, 50 mg, 300 mg. La premedicación para la primera dosis fue metilprednisolona 250 mg IV. Para ser incluidos, los pacientes debían cumplir los requisitos del American European Consensus Group (AECG) para el pSS, tener anti-Ro/SSA positivo, tener un ESSDAI  $\geq 6$  (en 7/12 dominios: afectación glandular, articular, linfadenopatía, síndrome constitucional, afectación cutánea, hematológica y biológica) y un *EULAR Sjögren's Syndrome*

*Patient Reported Index* (ESSPRI)  $\geq 5$ . Los métodos estadísticos incluyeron MCP-Mod para evaluar el cambio dosis-respuesta en ESSDAI (12 dominios) desde BL y el porcentaje de pacientes con  $\geq 3$  puntos de mejora en ESSDAI como análisis secundario. Los objetivos secundarios incluían ESSPRI, la Escala de Evaluación Funcional de Terapia de Enfermedades Crónicas-Fatiga (FACIT-F), las evaluaciones globales del médico (PhGA) y del paciente (PGA), SF-36, flujo salival estimulado y el test de Schirmer.

**Resultados:** El objetivo principal del estudio se cumplió con una dosis-respuesta estadísticamente significativa para ESSDAI (tabla). La mayor reducción en ESSDAI fue de 1,92 puntos sobre PBO para VAY736 300mg a la sem24. Un análisis secundario sobre ESSDAI reveló tasas de respuesta de 300 mg vs PBO de 42/47 (89,4%) vs 30/49 (61,2%), una diferencia del 28,1% ( $p = 0,0019$ ); para 5 mg y 50 mg vs PBO no se observaron diferencias. De acuerdo con este resultado, el cambio de PhGA desde BL fue significativamente diferente entre VAY736 300 mg y PBO ( $p = 0,022$ ). Se observó una tendencia numérica en la mejora de pSS para VAY736 300 mg en comparación con PBO a la sem 24 ( $p = 0,092$ ). Sin embargo, los objetivos de eficacia secundarios ESSPRI y FACIT-F no mostraron ningún beneficio sobre PBO en la mejora de la carga de enfermedad. Las respuestas de PBO fueron generalmente altas. La incidencia de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento fue similar entre PBO y los grupos activos, las reacciones locales en el punto de inyección local fueron las más frecuentes, en su mayoría leves y con dosis-respuesta.

Tabla 1. Cambio en ESSDAI desde el inicio del estudio hasta la semana 24

Visita	Tratamiento	n	Media	DE	Cambio desde el inicio del estudio				
					Media MC	EE	Media MC	(IC95%)	valor-p
Semana 4	Placebo (N = 49)	49	9,65	6,35	-3,73	(0,626)			
	VAY736 5 mg (N = 47)	46	11,07	6,77	-2,28	(0,661)	1,45	(-0,29, 3,19)	0,1017
	VAY736 50 mg (N = 47)	46	10,76	7,46	-3,37	(0,638)	0,36	(-1,35, 2,08)	0,6751
	VAY736 300 mg (N = 47)	45	8,69	5,26	-4,53	(0,651)	-0,80	(-2,52, 0,91)	0,3563
Semana 8	Placebo (N = 49)	47	9,36	6,58	-4,13	(0,704)			
	VAY736 5 mg (N = 47)	46	8,57	5,45	-4,65	(0,733)	-0,52	(-2,47, 1,43)	0,6001
	VAY736 50 mg (N = 47)	44	9,52	8,61	-4,73	(0,720)	-0,60	(-2,54, 1,34)	0,5438
	VAY736 300 mg (N = 47)	46	6,87	4,19	-6,38	(0,717)	-2,24	(-4,17, -0,32)	0,0225
Semana 12	Placebo (N = 49)	49	7,94	5,74	-5,45	(0,721)			
	VAY736 5 mg (N = 47)	44	8,59	6,20	-4,89	(0,762)	0,56	(-1,46, 2,58)	0,5862
	VAY736 50 mg (N = 47)	45	8,51	9,21	-5,69	(0,739)	-0,24	(-2,23, 1,75)	0,8127
	VAY736 300 mg (N = 47)	46	6,59	4,47	-6,64	(0,739)	-1,19	(-3,17, 0,79)	0,2366

Semana 16	Placebo (N = 49)	48	7,29	5,89	-6,08	(0,818)			
	VAY736 5 mg (N = 47)	46	7,72	8,00	-5,67	(0,852)	0,42	(-1,87, 2,70)	0,7206
	VAY736 50 mg (N = 47)	46	7,96	9,78	-6,17	(0,835)	-0,09	(-2,36, 2,18)	0,9367
	VAY736 300 mg (N = 47)	46	6,26	4,60	-6,99	(0,836)	-0,91	(-3,17, 1,34)	0,4253
Semana 20	Placebo (N = 49)	47	6,94	5,49	-6,42	(0,778)			
	VAY736 5 mg (N = 47)	44	7,64	7,79	-5,88	(0,816)	0,54	(-1,63, 2,72)	0,6225
	VAY736 50 mg (N = 47)	45	6,36	6,71	-6,82	(0,796)	-0,39	(-2,55, 1,76)	0,7196
	VAY736 300 mg (N = 47)	45	5,00	3,90	-8,23	(0,796)	-1,81	(-3,95, 0,33)	0,0972
Semana 24	Placebo (N = 49)	49	7,00	5,12	-6,39	(0,808)			
	VAY736 5 mg (N = 47)	44	7,95	8,47	-5,64	(0,850)	0,75	(-1,52, 3,02)	0,5161
	VAY736 50 mg (N = 47)	43	6,12	6,28	-6,93	(0,836)	-0,55	(-2,80, 1,71)	0,6332
	VAY736 300 mg (N = 47)	46	4,87	3,90	-8,30	(0,828)	-1,92	(-4,15, 0,32)	0,0921

El inicio del estudio se define como la última evaluación realizada en el mismo día o antes de la administración de la primera dosis del tratamiento de estudio. Sólo se incluyeron los pacientes con una evaluación inicial y con al menos una evaluación posterior al inicio del estudio. Los intervalos de confianza y los valores de p derivan de un modelo mixto de medidas repetidas (MMMR) que incluye como covariables continuas el tratamiento, la visita, la interacción del tratamiento por visita, el factor de estratificación por la puntuación ESSDAI inicial y la región. DE: desviación estándar; EE: error estándar; IC: intervalo de confianza; MC: mínimos cuadrados.

**Conclusiones:** Se alcanzó el objetivo principal (ESSDAI), demostrando una dosis-respuesta estadísticamente significativa para ianalumab con importante mejora clínica con la dosis más alta sobre el placebo. El perfil preliminar de seguridad fue bueno. Los futuros análisis se centrarán en PK e inmunogenicidad, parámetros de flujo salival y lagrimal y la exploración de dominios ESSDAI y en el período de tratamiento ciego continuo hasta la semana 52.

Código EUDRACT: 2016-003292-22.