

## **EFFICACY AND SAFETY OF OBINUTUZUMAB IN ACTIVE LUPUS NEPHRITIS**

*Furie RA, Rovin BH, Garg JP, Santiago MB, Aroca-Martínez G, Zuta Santillán AE, Alvarez D, Navarro Sandoval C, Lila AM, Tumlin JA, Saxena A, Irazoque Palazuelos F, Raghu H, Yoo B, Hassan I, Martins E, Sehgal H, Kirchner P, Ross Terres J, Omachi TA, Schindler T, Pendergraft WF 3rd, Malvar A; REGENCY Trial Investigators. Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Active Lupus Nephritis. N Engl J Med. 2025 Apr 17;392(15):1471-1483. doi: 10.1056/NEJMoa2410965. Epub 2025 Feb 7. PMID: 39927615.*

*Recensione a cura di Nancy Conte, Medico specializzando in Allergologia e Immunologia Clinica, Università degli Studi di Napoli Federico II*

Nonostante i progressi terapeutici raggiunti con l'introduzione di belimumab e voclosporin, la gestione della nefrite lupica attiva continua a rappresentare una sfida clinica, soprattutto in termini di risposte renali complete e prevenzione del danno d'organo irreversibile. L'obinutuzumab, un anticorpo monoclonale umanizzato di tipo II anti-CD20 già approvato per alcune neoplasie linfoproliferative, è stato oggetto di valutazione nel trial REGENCY, studio randomizzato di fase 3, controllato con placebo, disegnato per verificarne l'efficacia e la sicurezza in pazienti adulti affetti da nefrite lupica attiva.

Lo studio ha coinvolto 271 pazienti con nefrite lupica proliferativa istologicamente documentata (classe III o IV, con o senza componente membranosa di classe V), assegnati in rapporto 1:1 ricevanti obinutuzumab o placebo in aggiunta a terapia standard con micofenolato mofetile e prednisone. Il regime sperimentale prevedeva infusioni di 1g di obinutuzumab nei giorni 1, 15, 168, 182 e 364, con un'eventuale dose aggiuntiva alla settimana 50, in base allo schema di randomizzazione secondaria. L'endpoint primario era la risposta renale completa alla settimana 76, definita da un rapporto proteine/creatinina urinario  $<0.5$ , mantenimento di eGFR  $\geq 85\%$  del valore basale e assenza di eventi intercurrenti (fallimento terapeutico, necessità di rescue, morte o interruzione precoce dello studio).

I risultati hanno evidenziato una superiorità significativa di obinutuzumab rispetto al placebo. La risposta renale completa è stata raggiunta dal 46.4% dei pazienti trattati con obinutuzumab, contro il 33.1% del gruppo placebo. Anche rispetto gli endpoint secondari si è dimostrato che il 42.7% dei pazienti del gruppo attivo ha raggiunto risposta renale completa con prednisone  $\leq 7.5$  mg/die tra le settimane 64 e 76, rispetto al 30.9% del gruppo di controllo. Inoltre, il 55.5% dei pazienti trattati ha ottenuto un rapporto proteine/creatinina

<0.8 alla settimana 76, rispetto al 41.9% dei controlli ( $p = 0.02$ ). Il miglioramento dell'eGFR rispetto al basale è stato modesto e non statisticamente significativo, ma si è osservata una riduzione di eventi renali gravi o morte nel gruppo obinutuzumab

Le analisi di sottogruppo hanno confermato la coerenza del beneficio terapeutico in pazienti con elevata attività di malattia, evidenziando risposte superiori nei soggetti con proteinuria >3 g/g, ipocomplementemia o positività per anti-dsDNA.

Dal punto di vista immunologico, obinutuzumab ha determinato un maggiore incremento dei livelli sierici di C3, C4 e una più marcata riduzione degli anti-dsDNA rispetto al placebo. La deplezione dei linfociti B CD19+ è risultata più profonda e duratura nei pazienti trattati con il farmaco.

La sicurezza del trattamento è risultata accettabile, sebbene il gruppo obinutuzumab abbia mostrato un'incidenza più elevata di eventi avversi gravi, in particolare infezioni, incluse complicanze correlate al SARS-CoV-2. L'epoca di arruolamento (iniziata a pochi mesi dall'inizio della pandemia) e la distribuzione geografica degli arruolati (prevalentemente in aree ad alta incidenza Covid-19) potrebbero aver contribuito a questo sbilanciamento. È da notare che eventi infettivi gravi si sono concentrati nella prima parte dello studio, prima dell'ampia disponibilità di vaccini e terapie antivirali, e la vaccinazione si conferma quindi raccomandata nei pazienti candidati a terapia immunosoppressiva aggressiva.

In conclusione, lo studio REGENCY dimostra che l'aggiunta di obinutuzumab alla terapia standard nei pazienti con nefrite lupica attiva determina un incremento clinicamente e statisticamente significativo della percentuale di risposte renali complete rispetto alla terapia standard da sola. Il profilo di sicurezza, pur comportando un aumento degli eventi infettivi seri, è coerente con quello atteso per una terapia anti-CD20, e gestibile in un setting specialistico con adeguata profilassi e monitoraggio. Questi risultati pongono le basi per una futura integrazione di obinutuzumab tra le opzioni terapeutiche di seconda linea nella nefrite lupica, soprattutto nei pazienti con malattia ad alta attività e risposta subottimale alla terapia convenzionale.