

## 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.*

Publication : *N Engl J Med.* 2025 Feb 7 - PMID: 39927615

[DOI: 10.1056/NEJMoa2410965](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2410965)

**Mots-clés :** Néphropathie lupique classe III ou IV - anti-CD20 – Obinutuzumab

### Introduction

Malgré de récentes avancées dans le traitement de la néphropathie lupique (Belimumab, Voclosporin) (1,2), le pronostic à court et long terme reste insuffisamment amélioré. L'Obinutuzumab, un anticorps monoclonal anti-CD20 humanisé, induit une déplétion lymphocytaire B supérieure aux autres anticorps anti-CD20 comme le Rituximab, dont les résultats ont été décevants dans la néphropathie lupique. L'Obinutuzumab a montré une meilleure réponse rénale complète au traitement de la néphropathie lupique dans un essai de phase 2 randomisé contre placebo (NOBILITY), en association à un traitement standard (corticoïdes + Mycophenolate mofétil) (3).

### Méthodes

Il s'agit d'un essai de phase 3, randomisé, en double aveugle, contrôlé comparant l'Obinutuzumab (1g à J1-S2, S24-26 et S52 +/-50) au placebo, en association au traitement standard, chez des patients ayant une néphropathie lupique (NL) prouvée par une biopsie rénale (classe 3 ou 4 +/- 5). Critères d'inclusion : NL classe 3 ou 4 +/- 5 sur une biopsie rénale < 6mois, rapport protéinurie/créatininurie (RPC) >1 g/g, FAN +. Critères d'exclusion : DFG estimé < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, traitement par anti-CD20 < 9 mois, traitement par cyclophosphamide ou CNI < 2 mois.

Le critère de jugement principal est la réponse rénale complète à S76 définie par un RPC < 0,5g/g, un DFG > 85% du DFG de référence et aucun évènement intercurrent (échec de traitement, traitement de sauvetage, décès ou sortie d'essai).

L'échec de traitement était défini par l'IRC terminale (dialyse ou transplantation rénale), le recours à un autre immunosuppresseur, ou une dégradation du PCR ou du DFG jugée significative par l'investigateur. Le traitement standard comprenait du Mycophénolate mofétil (posologie cible : 2 à 2.5 g/j) en association à une corticothérapie avec de la Methylprednisolone (bolus de 1 à 3g) relayé par prednisone 0.5 mg/kg/jour avec comme posologie cible 7,5 mg/jour à S12 et 5 mg/jour à S24.

## Résultats

Au total, 271 patients ont été randomisés. Le critère principal était atteint à la semaine 76 chez 46 % des patients du groupe Obinutuzumab contre 33 % dans le groupe placebo.

Il y avait plus d'échec de traitement dans le groupe placebo (18% vs 4%).

La réponse rénale complète avec une posologie de prednisone < 7,5 mg/jour entre S64 et S76 était de 40 % dans le groupe Obinutuzumab contre 31 % dans le groupe placebo.

Dans les analyses en sous-groupes (pré-spécifiées), l'Obinutuzumab semblait plus efficace chez les patients avec une forte activité sérologique (C3 < 0,9 g/l, C4 < 0,1 g/l, Ac anti-ADN natif > 120 UI/ml), avec un RPC > 3 g/g en baseline, ou en présence d'une classe 5 associée.

Il n'y avait pas plus d'événements indésirables dans le groupe Obinutuzumab, mais plus d'événements indésirables graves (32% vs 18%), essentiellement des infections à SARS-CoV2 (2 décès). Après exclusion de ces infections, le taux de complications infectieuses était de 11 % dans le groupe Obinutuzumab contre 8 % dans le groupe placebo.

## Points forts

La méthodologie de l'essai est globalement bonne et permet de confirmer les données de l'essai de phase 2 NOBILITY. Il permet d'envisager l'ajout d'Obinutuzumab au traitement standard dans la néphropathie lupique de classe 3 ou 4 +/- 5.

A noter un essai français en cours (OBILUP), qui évalue l'Obinutuzumab avec une stratégie d'épargne cortisonique dans la néphropathie lupique de classe 3 ou 4.

## Points faibles

La taille de certains sous-groupes a donné des résultats incohérents, notamment pour les hommes, chez qui il y a eu une réponse rénale complète importante avec le placebo (+40% comparativement aux femmes). Le DFG n'était pas modifié au cours du suivi, cependant l'article a été publié avant la réception complète du suivi à S104.

Les auteurs, Nord-Américains, décrivent assez précisément la structuration « raciale » ou « ethnique », dans les caractéristiques initiales. Une randomisation stratifiée sur la structuration « raciale » a été réalisée, mais seule était utilisée la mention « Noir » que l'on retrouve dans l'analyse en sous-groupe. Ainsi, tous les autres groupes étaient mélangés (« Latinos ou Hispaniques », « Blancs », « Asiatiques ») et le groupe à risque pré-spécifié « Noir » était petit (15 et 17 patients dans les 2 groupes). Aucune conclusion ne peut donc être tirée de cette analyse.

Les patients ne recevaient pas de Cyclophosphamide, sauf en traitement de sauvetage et nous n'avons donc pas de données disponibles pour l'association avec l'Obinutuzumab. Aucun renseignement n'est donné sur l'utilisation de l'hydroxychloroquine, des bloqueurs du SRAA ou des gliflozines.

Enfin, le design de l'étude ne permet pas de placer l'Obinutuzumab dans une stratégie thérapeutique, par rapport aux autres traitements (Belimumab, Voclosporine notamment).

**Victor Gueutin pour la Commission de Néphrologie Clinique.**