Resultados del ensayo REGENCY para evaluar la eficacia y la seguridad de obinutuzumab en la Nefritis Lúpica activa

María Galindo Izquierdo[1], Brad H. Rovin[2], Richard A. Furie[3], Jay P. Garg[4], Mittermayer B. Santiago[5], Gustavo Aroca-Martínez[6], Adolfina Elizabeth Zuta Santillán[7], Harini Raghu[4], Imran Hassan[8], Bongin Yoo[4], Elsa Martins[9], Himanshi Sehgal[9], Theodore A. Omachi[4], Thomas Schindler[9], William F. Pendergraft III[4], y Ana Malvar[10] para los investidores del ensayo REGENCY

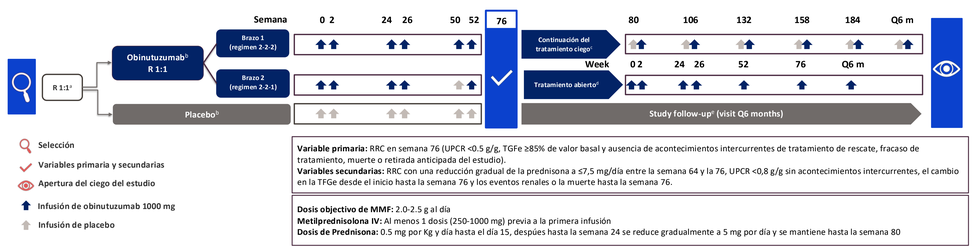
[1]Servicio de Reumatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. [2]Departamento de Medicina Interna, Faculta de Medicina de la Universidad Estatal de Ohio, Columbus, OH, EEUU. [3]División de Reumatología, Northwell Health, Great Neck, NY, EEUU. [4]Genentech, Inc., South San Francisco, CA, EEUU. [5]Facultad de Medicina y Salud Pública Bahiana y UFBA, Universidad Federal de Bahia, y Clínica SER da Bahia, Salvador, Brasil. [6]Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia y Clínica de la Costa, Barranquilla, Colombia. [7]Instituto de Ginecología y Reproducción, Lima, Perú. [8]Hoffmann-La Roche Ltd, Mississauga, ON, Canadá. [9]F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basilea, Suiza. [10]Organización Médica de Investigación, Buenos Aires, Argentina

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

- El tratamiento para pacientes con nefritis lúpica sigue siendo subóptimo, con un alto riesgo de desarrollar enfermedad renal terminal[1]
- Obinutuzumab es un anticuerpo anti-CD20 tipo II recombinante, monoclonal, humanizado y glicoingenierizado que posee una mayor capacidad de depleción de los lifocitos B en comparación con los anticuerpos anti-CD20 tipo I[2-5]
- En el ensayo fase II NOBILITY de pacientes con nefritis lúpica activa (NCT02550652), el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta renal completa (RRC) fue significativamente mayor en el grupo de obinutuzumab más tratamiento estándar que en el grupo de placebo más tratamiento estándar en la semana 76, y no se identificaron nuevos hallazgos de seguridad[6]
- **OBJECTIVO:** El estudio Fase III, doble ciego, controlado con placebo REGENCY (NCT04221477) evaluó la seguridad y la eficacia de obinutuzumab más tratamiento estandar en pacientes con nefritis lúpica proliferativa activa (**Figura 1**)

MÉTODOS

Figura 1. Diseño del Estudio REGENCY



Variable primaria: RRC en semana 76 (UPCR <0.5 g/g, TGFe ≥85% de valor basal y ausencia de acontecimientos intercurrentes de tratamiento de rescate, fracaso de tratamiento, muerte o retirada anticipada del estudio).
Variables secundarias: RRC con una reducción gradual de la prednisona a ≤7,5 mg/día entre la semana 64 y la 76, UPCR <0,8 g/g sin acontecimientos intercurrentes, el cambio en la TFGe desde el inicio hasta la semana 76 y los eventos renales o la muerte hasta la semana 76.

Dosis objectivo de MMF: 2.0-2.5 g al día
Metilprednisolona IV: Al menos 1 dosis (250-1000 mg) previa a la primera infusión
Dosis de Prednisona: 0.5 mg por Kg y día hasta el día 15, despúes hasta la semana 24 se reduce gradualmente a 5 mg por día y se mantiene hasta la semana 80

RRC, respuesta renal completa; TGFe, tasa de filtrado glomerular estimada; IV, intravenoso; IxRS, tecnología de respuesta interactiva; m, meses; MMF, micofenolato mofetilo; Q, quarter; R, aleatorizado; UPCR, cociente proteína/creatinine en orina.
[a]Los pacientes se aleatorizaron 1:1 para recibir infusions IV de obinutuzumab o placebo, usando un proveedor central de IxRS y un diseño de bloques premutados estratificados, se estratificaron por region (United States y Canada vs Latino America y Caribe vs Otros) y por raza (Negra vs Otras); [b]Más, tratamiento estandar de MMF más glucocorticoides; [c]Pacientes con una adecuada respuesta al tratamiento en la semana 76 continuaron reciviendo infusions ciegas cada 6 m comenzando en la semana 80, hasta la apertura del ciego; [d]Pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento en la semana 76 o con perdida de respuesta durante el tratamiento ciego después de la semana 80 podian entrar en el tratamiento abierto; [e]Se hizo un seguimiento de los pacientes desde la semana 76 y por al menos 12 meses desde la última dosis de obinutuzumab o placebo.

CONCLUSIONES

- En pacientes con nefritis lúpica, obinutuzumab más tratamiento estandar fue más eficaz que el tratamiento estandar solo en alcanzar la RRC en la semana 76
- Los pacientes en el grupo de obinutuzumab tenían más probabilidades de alcanzar la RRC en la semana 76, con una dosis diaria de prednisona más baja, comparados con los pacientes del grupo placebo
- No se identificaron hallazgos de seguridad inesperados y el perfil de seguridad estuvo alineado con el perfil de seguridad bien caracterizado de las indicaciones hemato-oncológicas

RESULTADOS

Tabla 1. Características demográficas y basales

Características	Obinutuzumab (n=135)[a]	Placebo (n=136)[a]
Raza (factor de estratificación),[b] n (%)		
Negra	15 (11.1)	17 (12.5)
Otras	120 (88.9)	119 (87.5)
Región (factor de estratificación),[b] n (%)		
US y Canada	20 (14.8)	20 (14.7)
Latino America y Caribe	77 (57.0)	77 (56.6)
Europa	38 (28.1)	39 (28.7)
Media de edad (DE), años	33.0 (10.5)	32.7 (10.0)
Mujeres, n (%)	114 (84.4)	115 (84.6)
Raza o grupo etnico, n (%)		
Indígenas Americanos o Nativos de Alaska	25 (18.5)	26 (19.1)
Asiatica	9 (6.7)	7 (5.1)
Negra o Afroamericana	20 (14.8)	20 (14.7)
Blanca	65 (48.1)	64 (47.1)
Multiple	11 (8.1)	9 (6.6)
Desconocida	4 (3.0)	6 (4.4)
No informada	1 (0.7)	4 (2.9)
Etnia, n (%)		
Hispana o Latina	71 (52.6)	85 (62.5)
No Hispana o Latina	54 (40.0)	48 (35.3)
No declarado	9 (6.7)	1 (0.7)
Desconocida	1 (0.7)	2 (1.5)
Mediana creatinina sérica, mg/dL[c] (rango)	0.79 (0.34-3.75)	0.74 (0.27-4.39)
Mediana TFGe, mL/min/1.73 m² (rango)	107 (15-164)	109 (13-166)
Mediana UPCR 24 horas, g/g (rango)	2.13 (0.2-21.6)	2.76 (0.1-13.3)
Anti-dsDNA positivo (>120 IU/mL), n (%)	57 (42.2)	61 (44.9)
Complemento C3 <0.9 g/L, n (%)	77 (57.0)	76 (55.9)
Complemento C4 <0.1 g/L, n (%)	32 (23.7)	42 (31.1)
Mediana albumina serica, g/L (rango)	35 (16-46)	35 (15-46)
Historia previa de nefritis lúpica, n (%)	81 (60.0)	76 (55.9)
Mediana SLEDAI-2K (rango)	10 (4-83)	12 (2-35)

anti-dsDNA, anti–DNA de doble cadena; TFGe, tasa de filtrado glomerular estimada; IxRS, tecnología de respuesta interactiva; DE, desviación estandar; SLEDAI-2K, Indice de actividad del Lupus Eritematoso Sistémico - 2K; UPCR, cociente proteína/creatinine en orina. [a]Los números N revisados para las carcterísticas con datos ausentes/subpobblaciones son los siguientes: UPCR 24 horas, 134 y 136; Complemento C4, 135 y 135; SLEDAI-2K, 135 y 133; para grupos obinutuzumab y placebo, respectivamente; [b]Factor de estratificación de la aleatorización. En el momento del reclutamiento solo había dos opciones para la raza, Negra u Otra, requeridas para la aleatorización en el sistema IxRS. Después del redutamiento, se recopiló información adicional sobre la raza y etnia a través de formularios electrónicos con opciones adicionales; [c]La creatinina sérica se convirtió de µmol/L a mg/dL multiplicando por el factor de conversión 0,01131.

- Desde julio de 2020 hasta marzo del 2023, 513 pacientes fueron evaluados
- Un total de 271 pacientes fueron aleatorizados a obinutuzumab (n=135) o placebo (n=136)
- Las características basales estuvieron generalmente bien balanceadas entre los grupos **(Tabla 1)**

La variable primaria del REGENCY se cumplió

La proporción de pacientes que lograron la RRC en la semana 76 fue mayor en el grupo de obinutuzumab en comparación con el grupo de placebo (**Figura 2 y Tabla 2**).

Resultados secundarios en la semana 76 (Tabla 2)

- Más pacientes del grupo de obinutuzumab, en comparación con el grupo placebo, alcanzaron RRC con una dosis menor de prednisona, asi como una respuesta proteinúrica
- Las muertes y los eventos relacionados con el riñón fueron nominalmente significativos, pero no se puede afirmar significancia estadística

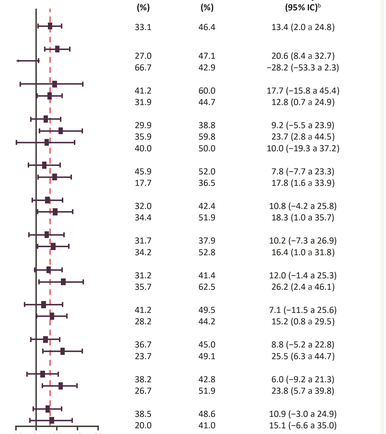
Análisis serológico y farmacodinámico

- El grupo de obinutuzumab mostró mayores cambios medios ajustados en los niveles de C3, C4 y anticuerpos anti-dsDNA desde el inicio hasta la semana 76 comparado con el grupo placebo (**Figura 3A-C**)
- Una mayor proporción de pacientes en el grupo de obinutuzumab logró una profunda depleción de las células B periféricas CD19+ en comparación con el grupo de placebo (**Figure 3D**)

Análisis por sugrupos

- Los resultados de RRC del análisis por subgrupos pre-especificados fueron generalmente consistentes en los subgrupos, incluyendo pacientes con nefritis lúpica clase IV, enfermedad concomitante clase V, UPCR basal ≥3 g/g o actividad serológica
- Se observaron diferencias en los tamaños del efecto de RRC entre hombres y mujeres debido a una alta tasa de RRC en el grupo de placebo de hombres (n=21, 66.7%), un subgrupo relativamente pequeño
- No hubo una diferencia significativa en RRC entre los dos esquemas de dosificación de obinutuzumab con un 49.9% (IC del 95%, 35.0 a 58.8) en el brazo 1 (régimen 2-2-2) y un 45.5% (IC del 95%, 33.4 a 57.5) en el brazo 2 (régimen 2-2-1)

Figura 2. Diferencia ajustada en RRC en la semana 76 a través de los subgrupos (Población ITT)



	Responders Placebo[a] (%)	Obinutuzumab[a] (%)	Diferencia ajustada (95% IC)[b]
Todos los pacientes (placebo, n=136 vs obinutuzumab, n=135)	33.1	46.4	13.4 (2.0 a 24.8)
Sexo			
Mujeres (115 vs 114)	27.0	47.1	20.6 (8.4 a 32.7)
Hombres (21 vs 21)	66.7	42.9	−28.2 (−53.3 a 2.3)
Raza			
Negra (17 vs 15)	41.2	60.0	17.7 (−15.8 a 45.4)
Otra (119 vs 120)	31.9	44.7	12.8 (0.7 a 24.9)
Region			
Latinoamérica y Caribe (77 vs 77)	29.9	38.8	9.2 (−5.5 a 23.9)
Otra (39 vs 38)	35.9	59.8	23.7 (2.8 a 44.5)
Estados Unidos y Canada (20 vs 20)	40.0	50.0	10.0 (−19.3 a 37.2)
24-hour UPCR 24-horas al inicio			
<3 g/g (74 vs 82)	45.9	52.0	7.8 (−7.7 a 23.3)
≥3 g/g (62 vs 52)	17.7	36.5	17.8 (1.6 a 33.9)
dsDNA al inicio			
≤120 IU/mL (75 vs 78)	32.0	42.4	10.8 (−4.2 a 25.8)
>120 IU/mL (61 vs 57)	34.4	51.9	18.3 (1.0 a 35.7)
Complemento C3 al inicio			
≥0.9 g/L (60 vs 58)	31.7	37.9	10.2 (−7.3 a 26.9)
<0.9 g/L (76 vs 77)	34.2	52.8	16.4 (1.0 a 31.8)
Complemento C4 al inicio			
≥0.1 g/L (93 vs 103)	31.2	41.4	12.0 (−1.4 a 25.3)
<0.1 g/L (42 vs 32)	35.7	62.5	26.2 (2.4 a 46.1)
Clase de Nefritis lúpica al inicio			
Clase III (51 vs 56)	41.2	49.5	7.1 (−11.5 a 25.6)
Clase IV (85 vs 79)	28.2	44.2	15.2 (0.8 a 29.5)
Nefritis lúpica Clase V concomitante al inicio			
Clase V no concomitante (98 vs 88)	36.7	45.0	8.8 (−5.2 a 22.8)
Clase V concomitante (38 vs 47)	23.7	49.1	25.5 (6.3 a 44.7)
Historia previa de Nefritis lúpica al inicio			
Diagnosticado previamente (76 vs 81)	38.2	42.8	6.0 (−9.2 a 21.3)
Nuevo diagnóstico (60 vs 54)	26.7	51.9	23.8 (5.7 a 39.8)
TFGe al inicio[c]			
≥90 mL/min/1.73 m² (96 vs 96)	38.5	48.6	10.9 (−3.0 a 24.9)
<90 mL/min/1.73 m² (40 vs 39)	20.0	41.0	15.1 (−6.6 a 35.0)

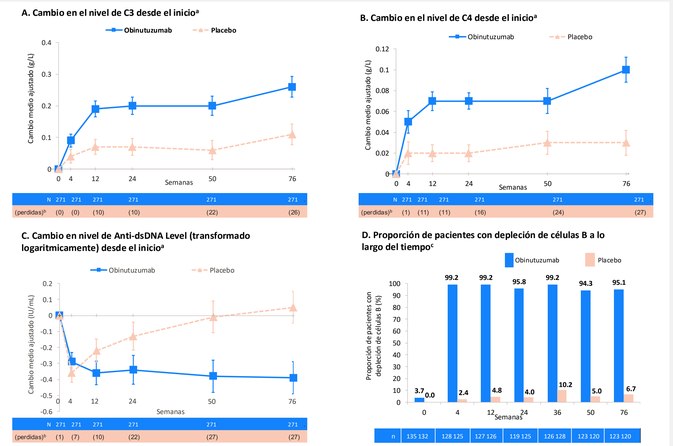
IC, intervalo de confianza; RRC, respuesta renal completa; dsDNA, DNA de doble cadena; TFGe, tasa de filtrado glomerular estimada; ITT, intención a tratar; MMF, micofenolato mofetilo; UPCR, cociente proteína/creatinine en orina. [a]Más el tratamiento stardar de MMF más corticoides; [b]Los IC al 95% se base en el error standar obtenido del IC Newcombe estratificado. Para las categorias de subgrupos sin datos ausentes, los IC del 95% son IC de Newcombe estratificados. [c]Los dos subgrupos de TFGe de nivel inferior (30 a <60 y 60 a 90) se combinaron post hoc debido al pequeño número de pacientes.

Tabla 2. Variable primaria y secundarias clave resultados en población ITT

Variables	Obinutuzumab[a] (n=135)	Placebo[a] (n=136)	Diferencia, %	*Valor P*
Variable primaria: RRC semana 76, % (95% IC)	**46.4 (38.0 a 54.9)**	**33.1 (25.2 a 41.0)**	**13.4 (2.0 a 24.8)**	**0.02**
Variables secundarias clave:				
RRC semana 76 con reducción gradual de la prednisone (≤7.5 mg/día entre semana 64 y 76), % (95% IC)	42.7 (34.3 a 51.1)	30.9 (23.1 a 38.7)	11.9 (0.6 a 23.2)	0.04
Respuesta proteinúrica semana (UPCR <0.8 g/g y no eventos intercurrentes),[b] % (95% IC)	55.5 (47.1 to 64.0)	41.9 (33.6 to 50.2)	13.7 (2.0 to 25.4)	0.02
Cambio en TFGe (Función renal) desde el inicio hasta semana 76, mL/min/1.73m², media ajustada (EE)	2.31 (2.71)	−1.54 (2.71)	3.84 (−1.83 to 9.51)	
Muertes o eventos renales[c] hasta semana76, % (95% IC)	18.9 (12.1 to 25.6)	35.6 (27.5 to 43.8)	−16.8 (−27.4 to −6.2)	
RRG (RRP[c] o RRC) semana 50, % (95% CI)	59.10 (50.8 to 67.43)	50.70 (42.2 to 59.2)	8.36 (−3.4 to 20.1)	
Cambio en FACIT-F desde el inicio hasta semana 76, puntos, media ajustada (EE)	1.8 (1.2)	3.1 (1.2)	−1.4 (−3.9 to 1.2)	

IC, interval de confianza; RRC, respuesta renal completa; TFGe, tasa filtrado glomerular estimada; FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; ITT, intención a tratar; MMF, micofenolato mofetilo; RRG, respuesta renal global; RRP, respuesta renal parcial; EE, error estandar; UPCR, cociente proteína/creatinina en orina. [a]Más tratamiento stardar de MMF más glucocorticoides; [b]Los eventos intercurrentes fueron recibir terapia de rescate, fallo de tratamiento, muerte y/o abandon del estudio; [c]Uno o más de los siguientes eventos: muerte, fallo de tratamiento, empeoramiento de la proteinuria (aumento confirmado ≥50% en UPCR ≥3) y empeoramiento TFGe (disminución confirmada ≥30% en TFGe a <60); [d]Reducción ≥50% reduction en UPCR desde el inicio, UPCR <1 g/g (o <3 g/g si UPCR inicial era ≥3 g/g), TFGe ≥85% del inicial Y evento no intercurrente events.[b]

Figura 3. Análisis serológico y farmacodinamia a lo largo del tiempo



ANCOVA, análisis de covarianza; anti-dsDNA, anti-DNA de doble cadena; ITT, inteción a tratar; EE, error estandar; TBNK, células T y B natural killer.
[a]En población ITT, un modelo ANCOVA model se usó con imputación multiple para datos ausentes.[b]N (perdidas) representa el número de pacientes analizados y el número perdidos. [c]En la población de seguridad (TBNK) la depleción de células B se define como un recuento absoluto de células B CD19-positivas <10 células/µL.
Las barras de error indicant EE.

Tabla 3. Eventos adversos hasta semana 76 en la población de seguridad

	Obinutuzumab[b] (n=136)	Placebo[b] (n=132)	Total (N=268)
Pacientes con ≥1 EA, n (%)	126 (92.6)	117 (88.6)	243 (90.7)
Total EAs, n	748	665	1413
Pacientes con ≥1 EA serios, n (%)	44 (32.4)	24 (18.2)	68 (25.4)
EA serios total, n	68	35	103
Muertes, n (%)[c]	3 (2.2)	1 (0.8)	4 (1.5)
EA que llevaron a discontinuación del estudio, n (%)	0	0	0
EA serius que ocurrieron en ≥5 pacientes, n (%)			
Neumonía COVID-19	7 (5.1)	0	7 (2.6)
Neumonía	4 (2.9)	3 (2.3)	7 (2.6)
Infección del tracto urinario	4 (2.9)	2 (1.5)	6 (2.2)
COVID-19	4 (2.9)	1 (0.8)	5 (1.9)
Gastroenteritis	3 (2.2)	2 (1.5)	5 (1.9)
Daño renal agudo	3 (2.2)	2 (1.5)	5 (1.9)
Número total de pacientes con ≥1, n (%)			
EA Grado 3 a 5	44 (32.4)	22 (16.7)	66 (24.6)
Infección	98 (72.1)	81 (61.4)	179 (66.8)
EA que llevaron a la discontinuación del ciego de obinutuzumab	10 (7.4)	5 (3.8)	15 (5.6)
EA con desenlace fatal	3 (2.2)	2[c] (1.5)	5 (1.9)
EA infecciones serias	23 (16.9)	10 (7.6)	33 (12.3)
EA serios que llevaron a la discontinuación del ciego de obinutuzumab	8 (5.9)	4 (3.0)	12 (4.5)
Eas de especial interés, n (%)			
Reacciones relacionadas con la infusión[d]	21 (15.4)	15 (11.4)	36 (13.4)
Infección grade ≥3	21 (15.4)	9 (6.8)	30 (11.2)
Neutropenia relacionada con el tratamiento	17 (12.5)	5 (3.8)	22 (8.2)
Empeoramiento de las condiciones cardiacas pre-existentes	0	2 (1.5)	2 (0.7)
Trombocitopenia relacionada con el tratamiento	1 (0.7)	0	1 (0.4)
Reactivación de la Hepatitis B o leucoencefalopatía multifocal progresiva	0	0	0
Perforaciones gastrointestinales	0	0	0
Posible insuficiencia hepatica inducida por el tratamiento que cumple con Ley de Hy	0	0	0
Sospecha de la transmission de un agente infeccioso por el tratamiento del estudio	0	0	0

EA, acontecimiento adverso; COVID-19, enfermedad por coronavirus; MMF, micofenolato mofetilo; IV, intravenoso.
[a]La población de seguridad incluye a todos los pacientes que fueron aleatorizados y recibieron alguna infusión ciega de obinutuzumab o placebo; [b]Más terapia estándar de MMF más glucocorticoides; [c]Un paciente murió después del corte de datos de la Semana 76, pero este evento adverso con desenlace fatal comenzó antes del corte de datos; [d]Las reacciones relacionadas con la infusion se definieron como un EA que ocurriera durante o dentro de las 24 horas después de la infusion IV de obinutuzumab or placebo y que los investigadores consideraran relacionada con la infusion.

ENCORE Abstract presentado en WCN'25; February 6-9, 2025; Nueva Delhi, INDIA

REFERENCIAS

1. Yurkovich M, et al. *Arthritis Care Res.* 2014;66:608.
2. Duru Enve A, et al. *Future Ore Oncol* 2022;18(30):2943-66.
3. Gazyva [prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech, Inc., 2022.
4. Mossner E, et al. *Blood* 2010;115(22):4393-4402.
5. Herter S, et al. *Mol Cancer Ther* 2013;12(10):2031-42.
6. Furie RA, et al. *Ann Rheum Dis* 2022;81(1):100-7.

CONFLICTOS DE INTERÉS

M. Galindo es investigadora del estudio REGENCY. El Serv. de Reumatología del Hosp. U. 12 de Octubre percibió compensación económica por dicha participación.**B.H. Rovin** ha recivido honorarios de consultoria de F. Hoffmann-La Roche Ltd/Genentech, Inc. **R.A. Furie** ha recivido apoyo para la investigación y honorarios de consultoria de Genentech, Inc., y GlaxoSmithKline. **M.B. Santiago, G. Aroca-Martinez y A.E. Zuta Santillán** no tienen nada que declarar. **J.P. Garg, H. Raghu, B. Yoo, T.A. Omachi y W.F. Pendergraft III** son empleados de Genentech, Inc. y accionistas de F. Hoffmann-La Roche Ltd. **H. Sehgal y T. Schindler** son empleados y accionistas de F. Hoffmann-La Roche Ltd. **I. Hassan y E. Martins** son empleados de F. Hoffmann-La Roche Ltd. **A. Malvar** ha recibido honorarios de consultoría de Genentech, Inc. y F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Este estudio fue financiado por F. Hoffmann-La Roche Ltd. Nucleus Global, una empresa de Inizio, proporcionó la asistencia editorial y F. Hoffmann-La Roche Ltd la financació.

N.º 407

M-ES-00015011