

Blokáda APRIL jako další nová možnost léčby IgA nefropatie?

Mathur M, Barratt J, Chacko B, et al. A Phase 2 Trial of Sibeprenlimab in Patients with IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2024;390:20–31.

KLÍČOVÁ SLOVA: APRIL – IgA nefropatie – monoklonální protilátka – sibeprenlimab

IgA nefropatie (IgAN) je celosvětově nejrozšířenějším typem primární glomerulonefritidy.^{1,2} Přestože je pacientům poskytnuta optimální standardní péče, dochází nejméně u 30 % z nich v rozmezí 20–30 let k progresi onemocnění do stadia terminálního selhání ledvin (ESKD).^{1,3} Je tedy zřejmé, že velkým přínosem pro nemocné s IgAN by bylo nalezení cílené léčby zaměřené na zpomalení progresu onemocnění. Důležitou roli v patogenezi IgAN hraje produkce galaktóza-deficientního imunoglobulinu A₁ (Gd-IgA₁).^{4,5} Tvorba protilátek proti Gd-IgA₁ vede k vývoji cirkulujících imunitních komplexů, které se deponují v mezangiu glomerulů, kde vyvolávají zánětlivou reakci, aktivaci komplementu a deregulovanou proliferaci odpověď, jež má za následek postupné zhoršování poškození ledvin.^{6,7} Klíčovou roli při vývoji Gd-IgA₁ hraje ligand navozující proliferaci (a proliferation-inducing ligand, APRIL). APRIL jako součást superrodiny tumor nekrotizujícího faktoru alfa reguluje imunitní odpověď zprostředkovanou B buňkami (počítaje v to produkci IgA) prostřednictvím interakcí s antigenem maturace B lymfocytů (BCMA) a TACI (transmembránový aktivátor s modulátorem vápníku a cyklofilin ligand interaktor).^{8,9} Blokáda aktivity APRIL tak představuje potenciální léčebný postup cílený na snížení cirkulujících koncentrací Gd-IgA₁. Sibeprenlimab (VIS649) je humanizovaná IgG₂ monoklonální protilátka, která vazbou na APRIL neutralizuje jeho aktivitu.¹⁰ Preklinické studie a klinické studie fáze 1 prokázaly, že podání sibeprenlimabu vede k reverzibilnímu a na dávce závislému poklesu koncentrací IgA, Gd-IgA₁, IgG, IgM a APRIL v séru.^{10,11} Cílem této práce bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost sibeprenlimabu podávaného v různých dávkách pacientům s IGAN s vysokým rizikem progresu onemocnění.

Tato klinická studie fáze 2 byla dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná, obsahovala podání mnohočetných dávek sibeprenlimabu v paralelních skupi-

nách dospělých pacientů s IGAN a probíhala v 98 centrech v 15 zemích. Sibeprenlimab nebo placebo byly podávány každý měsíc ke stávající standardní terapii (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu [ACEI] či blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II [ARB]). Pacienti byli randomizováni do čtyř skupin v poměru 1 : 1 : 1 : 1, v nichž jim byly podávány dávky sibeprenlimabu 2, 4 či 8 mg/kg hmotnosti či placebo. Sibeprenlimab byl aplikován v jednorázové infuzi podávané během jedné hodiny v měsíčních intervalech do celkového množství 12 dávek.

Hlavními kritérii pro zařazení byly: věk 18 let a více; biopsicky potvrzená diagnóza IgAN; poměr protein/kreatinin ve sběru moči/24 h (uPCR) $\geq 0,75$ g proteinu/gram kreatininu; odhadnutá clearance kreatininu (eGFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m² tělesného povrchu a léčba nejvyššími tolerovatelnými dávkami ACEI či ARB. Hlavní vyřazovací kritéria zahrnovala: sekundární formy IgAN, koexistenci jiných příčin chronického onemocnění ledvin (CKD), diabetes mellitus 1. typu či nekontrolovaný diabetes mellitus 2. typu, nekontrolovanou arteriální hypertenzi (AH), systémovou imunosupresivní či glukokortikoidní léčbu v uplynulých čtyřech měsících před zařazením, chronické infekční onemocnění a závažnější histologické formy onemocnění. Primárním cílovým ukazatelem účinnosti byl uPCR ve 12. měsíci proti vstupní hodnotě (měřeno při užití logaritmické transformace). Sekundární cílové ukazatele zahrnovaly: změnu uPCR proti výchozí hodnotě v 9. a 16. měsíci; změnu eGFR ve 12. měsíci a klinickou remisi (definovanou dosažením hodnoty vyloučeného proteinu v moči < 300 mg/24 h) a farmakodynamiku (změny koncentrací IgA v séru a dalších imunoglobulinů v 9., 12. a 16. měsíci proti výchozím hodnotám). Bezpečnostní parametry zahrnovaly monitoring nežádoucích účinků; laboratorní a klinické nálezy. Výzkumné cílové ukazatele sledovaly změny v čase (proti výchozím hodnotám) měřené u koncentrací cirkulujících lymfocytů, koncentrací

volné APRIL a Gd-IgA₁. Studie probíhala od června 2020 do května 2023. Celkově vstoupilo do studie 155 pacientů, u kterých proběhla randomizace do čtyř skupin: do skupiny pacientů užívajících sibeprenlimab v dávce 2 mg/kg (38 pacientů), 4 mg/kg (41 pacientů) a konečně 8 mg/kg (38 pacientů) a dále do skupiny s podáváním placeba (38 pacientů). Celková doba sledování dosahovala 16 měsíců. Všechny důležité vstupní demografické a klinické charakteristiky patientských skupin byly srovnatelné. Ze 155 pacientů jich studii dokončilo 146 (94,6 %).

Ve 12. měsíci studie byl prokazatelný statisticky významný lineární účinek léčby na pokles poměru uPCR proti výchozímu stavu při léčbě sibeprenlimabem (primární cílový ukazatel) ($p < 0,001$). V příslušných skupinách se sibeprenlimabem (2,4 či 8 mg/kg hmotnosti) a placebem došlo v měsíci 12 ke geometricky vyjádřenému průměrnému poklesu poměru uPCR o $47,7 \pm 8,2$ %, $58,8 \pm 6,1$ %, $62,0 \pm 5,7$ % a $20,0 \pm 12,6$ % v porovnání s výchozím stavem. Ve skupinách se 4 mg a 8 mg sibeprenlimabu přetrvával pokles proteinurie i v 16. měsíci, zatímco ve skupině se 2 mg sibeprenlimabu byl patrný nárůst proteinurie k výchozím hodnotám. Klinické remise ve 12. měsíci dosáhlo 3/38 (7,9 %), 5/41 (12,2 %), 10/38 (26,3 %) a 1/38 (2,6 %) pacientů v příslušných skupinách se 2 mg, 4 mg a 8 mg sibeprenlimabu a ve skupině s placebem. Ve 12. měsíci byly průměrné změny eGFR (\pm SE) proti výchozímu stavu eGFR vypočtené metodami regresní analýzy $-2,7 \pm 1,8$ ml/min/1,73 m², $0,2 \pm 1,7$ ml/min/1,73 m², $-1,5 \pm 1,8$ ml/min/1,73 m² a $-7,4 \pm 1,8$ ml/min/1,73 m² v příslušných skupinách se 2 mg, 4 mg a 8 mg sibeprenlimabu a ve skupině s placebem. Nebyl pozorován rozdíl v počtu lymfocytů ve 12. měsíci

proti vstupním hodnotám. Incidence nežádoucích účinků ve skupině pacientů se sibeprenlimabem (78,6 %) byla obdobná jako ve skupině pacientů s placebem (71,1 %); nežádoucí účinky měly vesměs mírnou podobu a nebyl pozorován žádný závažný účinek, u kterého by panovalo podezření na souvislost s podáním sibeprenlimabu. Ve skupinách s aplikací 4 mg a 8 mg sibeprenlimabu došlo ve 12. měsíci ke snížení koncentrací Gd-IgA₁ a IgA přibližně o 65 %, menší pokles byl pozorován u skupiny s dávkou sibeprenlimabu 2 mg. Do 16. měsíce se koncentrace Gd-IgA₁ postupně vracela k původním hodnotám u všech skupin, nejvýrazněji byl tento trend patrný ve skupině s nejnižší dávkou 2 mg/kg. Při léčbě sibeprenlimabem došlo také k výrazné supresi sérových koncentrací APRIL, jejíž intenzita a délka trvání byly závislé na dávce. Výsledky studie prokázaly hlubokou supresi sérových koncentrací APRIL a sérových koncentrací Gd-IgA₁ po podání sibeprenlimabu. Tyto změny vedly ke zřetelně významnějšímu poklesu proteinurie a ke stabilizaci eGFR v porovnání s placebem; nejvýrazněji se tento pokles projevil ve skupinách s vyššími dávkami sibeprenlimabu (4 a 8 mg/kg), při jejichž podávání bylo také nejčastěji dosaženo remise. Podobného dlouhodobého účinku nelze v současnosti dosáhnout jinými léčebnými postupy. Přestože v období dalších pěti měsíců po ukončení léčby bylo možno pozorovat postupný návrat celkové hodnoty IgA a Gd-IgA₁ u všech skupin pacientů se sibeprenlimabem na hodnoty před léčbou, u pacientů s dávkami 4 mg/kg a 8 mg/kg přetrvával efekt léčby na redukcí proteinurie, a to až do 16. měsíce. Lze předpokládat, že pro dosažení dlouhodobého účinku je nezbytná trvalejší inhibice APRIL.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Komentovaná studie představuje první klinickou práci, která ověřovala účinnost a bezpečnost inovativní léčby u IgAN spočívající v selektivní supresi jedné z klíčových etiopatogenetických cest u této choroby – působení APRIL na vývoj Gd-IgA₁ – prostřednictvím specifické monoklonální protilátky sibeprenlimabu.

I přes velké pokroky v léčbě a provádění řady studií s nadějnými léky je v současnosti účinná a cílená léčba IgAN nedostatečná a běžně užívané léčebné postupy mají podobu nespecifických léčebných opatření volených v závislosti na riziku progresu onemocnění do stadia ESKD. Mezi hlavní rizikové faktory patří proteinurie, AH a eGFR; poněkud méně jistý je prognostický význam hematurie a/nebo prediktivní význam histologických změn. Četné observační studie prokázaly, že výše proteinurie a délka jejího přetrvávání významně ovlivňují průběh IgAN. Progrese onemocnění je velmi nízká u pacientů s proteinurií nižší než 1 g/24 h, a naopak je nejvyšší u pacientů s proteinurií vyšší než 3–3,5 g/24 h. U pacientů, kteří měli vstupně proteinurii > 3 g/24 h, ale podařilo se u nich dosáhnout částečné

remise proteinurie (< 1 g/den), byla rychlost progresu onemocnění podobná jako u pacientů, u kterých byla vstupní proteinurie < 1 g/den. Nicméně výsledky některých studií naznačují, že ani proteinurie < 1 g/24 h není vždy zárukou příznivého průběhu a nemusí znamenat, že pacient nebude potřebovat léčbu.

Standardní nespecifické podpůrné postupy u IgAN zahrnují především kontrolu AH a ovlivnění proteinurie prostřednictvím ACEI či ARB. K dalším podpůrným opatřením patří vhodná životospráva (přiměřené omezení příjmu soli a bílkovin, odvykání kouření, kontrola hmotnosti, cvičení). V případě, že je prognóza u pacienta vyhodnocena jako zvýšeně riziková, bývá podpůrná léčba posílena některými dalšími léčebnými postupy.

U pacientů s IgAN se zachovanou eGFR ≥ 20 –30 ml/min/1,73 m² lze standardní léčbu navýšit o inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2), u kterých lze na podkladě recentních klinických studií (studie DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY) předpokládat příznivý účinek na proteinurii i eGFR.

Další novou léčebnou látku určenou pro pacienty s IGAN, u nichž navzdory nasazení podpůrné terapie přetrvává vý-

znamná proteinurie, představuje sparsentan, duální antagonist receptorů pro angiotenzin a endotelin. Účinnost sparsentanu byla u pacientů s IgAN potvrzena v klinické studii fáze 3 a lék byl v některých zemích schválen ke klinickému užití.

U vysoce rizikových pacientů s IgAN, u kterých nejsou známky závažného a ireverzibilního poškození ledvin, bývá obvykle indikována imunosupresivní terapie, nejčastěji v podobě glukokortikoidní léčby. Touto léčbou lze často docílit poklesu proteinurie, avšak efekt léčby bývá neztídka pouze přechodný a spojený s vysokým výskytem nežádoucích účinků, zvláště při užití vyšších dávek (např. studie STOP-IGAN, TESTING). U některých pacientů představuje alternativu k léčbě systémovými glukokortikoidy léčba mykofenolát-mofetilem či glukokortikoidy s lokálním působením (lokálně uvolňovaná forma budesonidu [tzv. TRF budesonid]). Příznivý účinek tohoto přípravku na proteinurii a prezervaci eGFR byl prokázán v několika klinických studiích (recentně ve studii NefIgArd).

Kromě standardní podpůrné terapie a víceméně nespecifických imunosupresivních postupů probíhá u pacientů s IgAN klinické testování i řady látek cíleně zaměřených na některé specifické patogenetické cesty vzniku a vývoje této choroby. Jednu ze slibných oblastí cílené léčby představují látky zaměřené na inhibici či blokádu některých složek komplementového systému, zvláště lektinové cesty (narsoplimab); v další oblasti cílené léčby je snaha o ovlivnění B buněk (felzartamab).

V rámci komentované studie se podařilo prokázat, že podáním sibeprenlimabu lze v klinických podmínkách dosáhnout cílené a bezpečné inhibice APRIL, která reguluje imunitní odpověď zprostředkovanou B buňkami, a podílí se tak významně na patogenezi onemocnění. Tato selektivní inhibice APRIL přitom neovlivňuje faktor aktivující B buňky (BAFF) a nevede k depleci lymfocytů s potenciálně negativními následky. Závěry této studie fáze 2 budou ověřeny na probíhající studii fáze 3 (NCT05248646), ve které je účinek sibeprenlimabu v dávkování 400 mg měsíčně testován u širšího souboru pacientů s IgAN po dobu dvou let; předpokládáné ukončení studie je v roce 2026.

LITERATURA

1. Lai KN, Tang SCW, Schena FP, et al. IgA nephropathy. Nat Rev Dis Primers 2016;2:16001.
2. Willey CJ, Coppo R, Schaefer F, et al. The incidence and prevalence of IgA nephropathy in Europe. Nephrol Dial Transplant 2023;38:2340–2349.
3. Gleeson PJ, O'Shaughnessy MM, Barratt J. IgA nephropathy in adults — treatment standard. Nephrol Dial Transplant 2023;38:2464–2473.
4. Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K, et al. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. Kidney Int 2012;81:833–843.
5. Mestecky J, Raska M, Julian BA, et al. IgA nephropathy: molecular mechanisms of the disease. Annu Rev Pathol 2013;8:217–240.
6. Hashimoto A, Suzuki Y, Suzuki H, et al. Determination of severity of murine IgA nephropathy by glomerular complement activation by aberrantly glycosylated IgA and immune complexes. Am J Pathol 2012;181:1338–1347.
7. Knoppova B, Reily C, King RG, et al. Pathogenesis of IgA nephropathy: current understanding and implications for development of disease-specific treatment. J Clin Med 2021;10:4501.
8. O'Connor BP, Raman VS, Erickson LD, et al. BCMA is essential for the survival of long-lived bone marrow plasma cells. J Exp Med 2004;199:91–98.
9. Castigli E, Scott S, Dedeoglu F, et al. Impaired IgA class switching in APRIL-deficient mice. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101:3903–3908.
10. Mathur M, Barratt J, Suzuki Y, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of VIS649 (Sibeprenlimab), an APRIL-neutralizing IgG2 monoclonal antibody, in healthy volunteers. Kidney Int Rep 2022;7:993–1003.
11. Myette JR, Kano T, Suzuki H, et al. A proliferation inducing ligand (APRIL) targeted antibody is a safe and effective treatment of murine IgA nephropathy. Kidney Int 2019;96:104–116.