

Atacicept zpomaluje progresi IgA nefropatie

Barratt J, Barbour SJ, Brenner RM, et al. Long-term results from an open-label extension study of atacicept for the treatment of IgA nephropathy.

J Am Soc Nephrol 2025;36:679–687.

KLÍČOVÁ SLOVA: APRIL – atacicept – BAFF – IgA nefropatie – progresse CKD

U více než 50 % pacientů s IgA nefropatií se vyvine během deseti až dvaceti let od diagnózy přes podpůrnou léčbu dostupnou v současné době a eventuální léčbu systémovými kortikosteroidy chronické selhání ledvin.¹ Jedinou cestou, jak zlepšit dlouhodobou prognózu těchto pacientů, je minimalizovat podávanou terapií rychlost ztráty glomerulární filtrace.

IgA nefropatie je způsobena poruchou funkce B lymfocytů a z nich odvozených plazmatických buněk, které produkují hypogalaktozylované imunoglobuliny A₁ (IgA₁ [gd-IgA₁]). Imunokomplexy tvořené gd-IgA₁, protilátkami proti gd-IgA₁ a komplementem se ukládají v ledvinách a stimulují mezangiální a endokapilární proliferaci, tvorbu srpků a segmentální sklerotizaci glomerulů a tubulointersticiální fibrózu.

Cytokiny BAFF (B-cell activating factor) a APRIL (A proliferation-inducing ligand) působí jako růstové faktory B lymfocytů a plazmatických buněk, ve kterých indukují tvorbu IgA₁.² U pacientů s IgA nefropatií stimulují APRIL a BAFF tvorbu patogenního gd-IgA₁.³

Atacicept je plně humánní fúzní protein složený z extracelulární části receptoru pro BAFF a APRIL zvaného TACI (transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor) a Fc části IgG₂, který s vysokou afinitou váže APRIL i BAFF, brání jejich vazbě na TACI na povrchu B lymfocytů, a zastavuje tím u pacientů s IgA nefropatií tvorbu patogenního gd-IgA₁.

Ve studii fáze 2b⁴ snížil atacicept ve srovnání s placebem u pacientů s IgA nefropatií statisticky významně proteinurii po 24 i 36 týdnech léčby. Atacicept v této studii také významně snížil sérové koncentrace gd-IgA₁, navodil vymizení hematurie a stabilizoval odhadovanou glomerulární filtraci. Všichni pacienti, kteří ukončili 36 týdnů této randomizované studie, pak mohli být převedeni do otevřené prodloužené části studie, ve které byli všichni pacienti léčeni ataciceptem dalších 60 týdnů.

V komentované studii tedy byl hodnocen u pacientů s IgA nefropatií účinek až 96týdenní léčby ataciceptem. Do studie byli převedeni pacienti, kteří byli v dvojité zaslíbené části studie 36 týdnů léčeni 25, 75 nebo 150 mg ataciceptu nebo placebem (které si pacienti aplikovali sami podkožně jednou týdně). Všichni pacienti si pak aplikovali 150 mg ataciceptu jednou týdně.

Do původní studie byli zařazeni dospělí pacienti (starší 18 let) s bioticky prokázanou IgA nefropatií (maximálně deset let před screeningem) a 24hodinovou proteinurií > 0,75 g/den nebo s poměrem protein/kreatinin v moči > 0,75 g/g kreatininu po alespoň 12 týdnech na léčbě stabilní dávkou inhibitorů systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) a s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) ≥ 30 ml/min/m². Do studie mohli být zařazeni i pacienti, jimž byla podávána stabilní dávka inhibitoru sodíko-glukózového kotransportéru typu 2 (SGLT2). Mezi vylučovací kritéria patřily jaterní cirhóza, IgA vaskulitida, rychle progredující IgA nefropatie (s poklesem eGFR o více než 50 % během tří měsíců screeningu) a nefrotický syndrom (koncentrace albuminu v séru < 30 g/l a proteinurie > 3,5 g/g kreatininu během šesti měsíců screeningu).

Hlavními cílovými parametry byly v otevřené extenzi studie změna koncentrace gd-IgA₁, vymizení mikroskopické hematurie, změna poměru protein/kreatinin ve vzorku z 24hodinového sběru moči a změna eGFR proti vstupním parametrům. Pro hodnocení v otevřené části studie byli všichni pacienti léčeni v zaslíbené části studie různými dávkami ataciceptu hodnoceni dohromady. Pacienti léčeni již v zaslíbené části studie ataciceptem tak byli léčeni ataciceptem celkem 96 týdnů, zatímco pacienti léčeni v zaslíbené části placebem byli léčeni ataciceptem jen v otevřené části studie celkem 60 týdnů.

Do zaslíbené části studie bylo randomizováno 116 pacientů (82 k podávání ataciceptu a 34 k podávání place-

ba). Otevřenou část studie dokončilo 102 pacientů; 59 % pacientů byli muži, 45 % pacientů bylo asijského původu, 52 % bělošského původu, střední věk pacientů byl 37 let. Průměrná vstupní odhadovaná glomerulární filtrace dosahovala 62 ± 28 ml/min/1,73 m², průměrný vstupní poměr protein/kreatinin činil $1,8 \pm 1,3$ g/g.

Atacicept byl v průběhu studie velmi dobře tolerován. Nežádoucí účinky byly v otevřené části studie podobné jako ve vstupní zaslepené části studie a stejně časté u pacientů léčených ataciceptem jako u pacientů na placebo. Mezi ataciceptem a placebem nebyl významný rozdíl ani ve výskytu a typech infekcí. U pacientů léčených ataciceptem došlo již v zaslepené části studie k poklesu sérových koncentrací imunoglobulinů IgG, IgA a IgM, jejich koncentrace se pak ale již v průběhu otevřené části studie dále neměnily. U jednoho pacienta (bez symptomatické

infekce) byla léčba ukončena pro pokles koncentrace IgG pod 3 g/l. U pacientů s poklesem koncentrace IgG nebyly pozorovány žádné závažné infekce.

U pacientů byl na konci otevřené části studie (po 96 týdnech) zaznamenán přetrvávající pokles koncentrace gd-IgA₁ o 66 ± 2 %. U 75 % pacientů z těch, kteří měli vstupně mikroskopickou hematurii, došlo k jejímu vymizení. Poměr protein/kreatinin klesl po 96 týdnech léčby o 52 ± 5 %. Pacienti léčení ataciceptem měli roční rychlost ztráty eGFR $0,6 \pm 0,5$ ml/min/1,73 m². U pacientů, kteří byli vstupně randomizováni k placebo, došlo na konci otevřené části studie k podobnému poklesu koncentrace gd-IgA₁, hematurie a proteinurie jako u pacientů léčených ataciceptem již v zaslepené části studie. Rychlost ztráty eGFR se u pacientů léčených placebem po převedení na atacicept zpomalila.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

U více než 50 % pacientů s IgA nefropatií onemocnění progreduje během 10–20 let do chronického selhání ledvin vyžadujícího přes podpůrnou léčbu dostupnou v současné době a eventuální léčbu systémovými kortikosteroidy náhradu funkce ledvin.¹ Zastavení progresu lze dosáhnout jen snížením rychlosti ztráty glomerulární filtrace na úroveň fyziologické ztráty glomerulární filtrace u pacientů starších 35 let, tedy na maximálně přibližně 1 ml/min/1,73 m²/rok.

Komentovaná studie ukázala dobrou toleranci a velmi dobrý dlouhodobý efekt 96týdenní léčby ataciceptem. U pacientů léčených ataciceptem došlo k rychlému poklesu koncentrací patogenního gd-IgA₁ v séru, trvalému významnému poklesu proteinurie, u podstatné části pacientů k vymizení hematurie a k dlouhodobé stabilizaci glomerulární filtrace s rychlostí ztráty nižší než 1 ml/min/1,73 m²/rok, tedy nižší než u zdravých jedinců stejného věku.⁵

Atacicept tedy významně ovlivňuje vývoj IgA nefropatie (má „disease-modifying effect“). Atacicept moduluje aktivitu B lymfocytů inhibicí BAFF a APRIL. Důsledkem je snížená tvorba gd-IgA₁ a depozice patogenních imunokomplexů v ledvinách.⁶ Dobrá tolerance ataciceptu souvisejí zřejmě s tím, že nevyvolává depleci B lymfocytů a jeho imunosupresivní efekt je přes pokles koncentrace IgG v séru mírný, umožňuje jeho bezpečné dlouhodobé podávání.

Přestože je srovnávání vlivu různých léčebných intervencí na vývoj eGFR u pacientů s IgA nefropatií vzhledem k odlišnému uspořádání studií a eventuálním rozdílům ve studované populaci pacientů obtížné, je zřejmé, že efekt ataciceptu je skutečně mimořádný. Dapagliflozin sice ve studii DAPA-CKD snížil ve srovnání s placebem u pacientů s IgA nefropatií významně rychlost ztráty glomerulární filtrace, ale pacienti léčení dapagliflozinem měli stále rychlost ztráty eGFR $3,5$ ml/min/1,73 m²/rok.⁷ Sparsentan, duální inhibitor RAAS a receptoru ETA pro endotelin, také významně snížil ve stu-

dií PROTECT rychlost ztráty ve srovnání s placebem,⁸ ale pacienti léčení sparsentanem měli stále rychlost ztráty eGFR $2,9$ ml/min/1,73 m²/rok.

Srovnání s monoklonální protilátkou proti APRIL (sibeprenlimabem) je obtížné, ve studii ENVISION byli pacienti léčení různými dávkami sibeprenlimabu s různým efektem na rychlost ztráty eGFR,⁹ dávka vybraná pro studii fáze 3 (VISIONARY) je o něco vyšší než dávka 4 mg/kg jednou týdně, která byla ve studii fáze 2 také spojena v malé skupině takto léčených pacientů s praktickou stabilizací odhadované glomerulární filtrace. Pacienti léčení ve studii NEFIGARD přípravkem Nefecon (budesonidem s cíleným uvolňováním v ileu) měli sice dvouletou ztrátu eGFR $6,11$ ml/min/1,73 m²/rok, ale po dobu aktivní léčby přípravkem Nefecon (devět měsíců) byla rovněž odhadovaná glomerulární filtrace prakticky stabilizována.¹⁰

Předběžně lze tedy zřejmě říci, že podpůrná léčba k stabilizaci eGFR nestačí a že postupy zaměřené na patogenезi onemocnění mohou být srovnatelně účinné, ale k dosažení snížení rychlosti ztráty eGFR na 1 ml/min/1,73 m²/rok bude zřejmě nutné jejich dlouhodobé podávání. Důležitá tedy jistě bude také dlouhodobá bezpečnost léčby a její cena.

Důležitým efektem léčby ataciceptem byl také časný významný a trvalý pokles proteinurie, který může souviset s rychlým poklesem tvorby patogenního gd-IgA₁. Významné je také vymizení hematurie (která je markerem aktivního glomerulárního zánětu) u 75 % pacientů, kteří měli mikroskopickou hematurii v době zařazení do studie. Není jasné, do jaké míry k příznivému efektu ataciceptu na aktivitu IgA nefropatie přispívá inhibice makrofágů, které také exprimují receptor TACI.¹¹

K přednostem komentované studie patří to, že zařazení pacienti reprezentovali populaci pacientů v riziku progresu chronické insuficience (vstupní průměrný poměr protein/kreatinin v moči $1,8$ g/g a vstupní medián odhadované glomerulární filtrace 56 ml/min/1,73 m²). Mezi nedostatky patří relativně

malý počet zařazených pacientů, absence potvrzení účinku ataciceptu na glomerulární zánět opakovanou renální biopsií a malý počet (13 %) pacientů, kteří byli léčeni inhibitory SGLT2, jež jsou dnes pokládány u IgA nefropatie za standardní

léčbu. Nedostatkem je také pochopitelně absence placebové větve v otevřené části studie.

Velmi nadějně výsledky komentované studie fáze 2 by měly být potvrzeny v probíhající studii fáze 3 (NCT04716231 – ORIGIN3).

LITERATURA

1. Pitcher D, Braddon F, Hendry B, et al. Long-term outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;18:727–738.
2. Mackay F, Ambrose C. The TNF family members BAFF and APRIL: the growing complexity. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003;14:311–324.
3. Zhai YL, Zhu L, Shi SF, et al. Increased APRIL expression induces IgA1 aberrant glycosylation in IgA nephropathy. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3099.
4. Lafayette R, Barbout S, Israni R, et al. A phase 2b, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of atacicept of treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2024;105:1306–1315.
5. Baba MST, Horio M, Ando M, et al. Longitudinal study of the decline in renal function in healthy subjects. *PLoS One* 2015;10:e0129056.
6. Cheung CK, Barratt A, Liew A, et al. The role of BAFF and APRIL in IgA nephropathy: pathogenic mechanisms and targeted therapies. *Front Nephrol* 2024;3:1346769.
7. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:22–31.
8. Rovin BH, Barratt J, Heersping HJL, et al. Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402:2077–2090.
9. 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.
10. Barratt J, Lafayette R, Kristensen J, et al. Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NeffIgArd trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int* 2023;103:391–402.
11. Chang SKAB, Arendt BK, Darce JR, et al. A role of BlyS in the activation of innate immune cells. *Blood* 2006;108:2687–2694.