

Sibeprenlimab a atacicept snižují proteinurii u pacientů s IgA nefropatií

Perkovic V, Trimarchi H, Tesar V, et al. Sibeprenlimab in IgA nephropathy – interim analysis of a phase 3 trial. *N Engl J Med* 2025 Nov 8. doi: 10.1056/NEJMoa2512133. Online ahead of print.

Lafayette R, Barbour SJ, Brenner RM, et al. A phase 3 trial of atacicept in patients with IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2025 Nov 6. doi: 10.1056/NEJMoa251098. Online ahead of print.

KLÍČOVÁ SLOVA: APRIL – atacicept – BAFF – IgA nefropatie – progresse chronického onemocnění ledvin – sibeprenlimab

IgA nefropatie je spojena přes současnou podpůrnou léčbu a eventuálně léčbu systémovými kortikosteroidy s vysokým (více než 50%) rizikem vývoje chronického selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin během dvaceti let od diagnózy.¹

V patogenezi IgA nefropatie hraje důležitou roli zvýšená produkce hypogalaktosylovaného IgA plazmatickými buňkami. Imunokomplexy tvořené hypogalaktosylovaným imunoglobulinem A (IgA), protilátkami proti hypogalaktosylovanému IgA a komplementem se ukládají v ledvinách s následným vývojem mezangiální (a endokapilární) proliferace, segmentální sklerotizace a tubulointerstiální fibrózy.

Zásadní roli v produkci hypogalaktosylovaného IgA (gd-IgA₁) hrají u IgA nefropatie cytokiny BAFF (B-cell activating factor) a APRIL (A proliferation-inducing ligand), které působí jako růstové faktory B lymfocytů a plazmatických buněk² a současně stimulují tvorbu patogenního gd-IgA₁.³

Sibeprenlimab je plně humanizovaná IgG₂ monoklonální protilátka, která selektivně inhibuje vazbu cytokinu APRIL k receptorům.

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 IgG₁, 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.

Sibeprenlimab snížil ve studii fáze 2⁴ ve třech různých dávkách poměr protein/kreatinin o 47 %, 59 % a 62 %, zatímco v placebové větvi klesla proteinurie jen o 20 %. Podobně byla u pacientů léčených různými dávkami sibeprenlimabu roční rychlost ztráty odhado-

vané glomerulární filtrace (eGFR) významně nižší (2,8; resp. 0,2, resp. 1,5 ml/min/1,73 m²) než v placebové větvi (7,4 ml/min/1,73 m²).

Atacicept snížil ve studii fáze 2b⁵ ve srovnání s placebem u pacientů s IgA nefropatií statisticky významně proteinurii po 24 (31 % vs. 8 %) i 36 týdnech (34 % vs. 2 %) léčby. Atacicept v této studii také významně snížil sérové koncentrace gd-IgA₁, navodil vymizení hematurie a stabilizoval eGFR.

Všichni pacienti, kteří ukončili 36 týdnů této randomizované studie fáze 2 s ataciceptem, pak mohli být převedeni do otevřené prodloužené části studie, ve které byli všichni pacienti léčeni ataciceptem dalších 60 týdnů. Na konci této otevřené části studie,⁶ kterou jsem komentoval ve 2. čísle letošní *Postgraduální nefrologie*, klesla po 96 týdnech léčby koncentrace Gd-IgA₁ o 66 %, procento pacientů s hematurií o 75 %, poměr protein/kreatinin o 52 % a rychlost ztráty glomerulární filtrace klesla na $-0,6 \pm 0,5$ ml/min/1,73 m²/rok, což se neliší od fyziologické ztráty eGFR, ke které dochází zhruba od 36. roku věku.⁷

Před několika týdny byly na kongresu Americké nefrologické společnosti v Houstonu prezentovány výsledky interim analýzy studií fáze 3 jak se sibeprenlimabem, tak s ataciceptem. Tyto výsledky byly také tentýž den publikovány v časopise *New England Journal of Medicine*. Obě studie probíhaly (a dále probíhají) i v České republice.

Do multicentrické dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studie fáze 3 nazvané VISIONARY bylo v poměru 1 : 1 randomizováno 510 dospělých pacientů s IgA nefropatií k léčbě subkutánním (s.c.) sibeprenlimabem v dávce 400 mg jednou za čtyři týdny nebo placebem (Perkovic et al., 2025). Primárním cílovým parametrem byl pokles poměru protein/kreatinin v moči po 9 měsících

léčby. Hlavním sekundárním cílovým parametrem, který ale bude publikován až po skončení studie po 24 měsících léčby, je roční rychlost ztráty odhadované glomerulární filtrace. Dále jsou ve studii sledovány kromě bezpečnosti koncentrace imunoglobulinů v séru rovněž koncentrace gd-IgA₁ v séru a hodnoty cytokinu APRIL v séru, poměr protein/kreatinin ve vzorku z 24hodinového sběru moči, hematurie a remise proteinurie.

Prespecifikovaná právě publikovaná interim analýza zahrnuje data celkem 320 pacientů (152 pacientů léčených sibeprnilimabem a 168 pacientů na placebo), u kterých mohl být po 9 měsících léčby zhodnocen poměr protein/kreatinin v moči. Poměr protein/kreatinin ve vzorku moči z 24hodinového sběru moči klesl u pacientů léčených sibeprnilimabem o 50,2 %, zatímco u pacientů na placebo poměr protein/kreatinin v moči stoupl o 2,1 %. Pacienti léčení sibeprnilimabem měli po adjustaci o 51,2 % nižší proteinurii než pacienti na placebo ($p < 0,001$). Koncentrace APRIL klesla po 48 týdnech léčby u pacientů léčených sibeprnilimabem ve srovnání s pacienty na placebo o 95,8 % a koncentrace gd-IgA₁ o 67,1 %. Léčba sibeprnilimabem byla srovnatelně bezpečná jako léčba placebem (závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 3,5 % pacientů léčených sibeprnilimabem a u 4,4 % pacientů užívajících placebo).

Ve druhé komentované dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii fáze 3 byli dospělí pacienti s IgA nefropatií randomizováni v poměru 1 : 1 k podávání ataceptu v dávce 150 mg jednou týdně s.c. (aplikované doma) nebo placebo. Primárním cílovým parametrem byl podobně jako ve výše zmíněné studii pokles poměru protein/kreatinin ve vzorku z 24hodinového sběru moči po devíti měsících (36 týdnech) léčby. Pro tuto předem specifikovanou interim analýzu byla k dispozici data od 203 pacientů (106 pacientů léčených ataceptem a 97 pacientů v placebové větvi). V 36. týdně klesl poměr protein/kreatinin v moči u pacientů léčených ataceptem o 45,7 % a u pacientů na placebo o 6,8 %, což znamenalo adjustovaný rozdíl 41,8 % ($p < 0,001$). Nežádoucí účinky byly pozorovány u 59,3 % pacientů na ataceptu a 50 % na placebo, většina z nich byla mírné nebo střední intenzity.

KOMENTÁŘ

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

Recentní studie ukázaly, že prognóza pacientů s IgA nefropatií je výrazně horší, než se dříve předpokládalo. U více než 50 % pacientů s IgA nefropatií dochází během 10–20 let k rozvoji chronického selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin i přes podpůrnou léčbu dostupnou v současné době a eventuálně léčbu systémovými kortikosteroidy.⁸ Pacienti s IgA nefropatií mají také ve srovnání s osobami stejného věku o více než 50 % vyšší mortalitu.⁷ Zastavení progresu chronického onemocnění ledvin lze u pacientů s IgA nefropatií dosáhnout jen snížením

Populace pacientů studovaná v obou komentovaných studiích byla podobná.

Do studie se sibeprnilimabem byli zařazeni dospělí pacienti s biopticky potvrzenou IgA nefropatií a 24hodinovým poměrem protein/kreatinin více než 0,75 g/g nebo s proteinurií 1 g/24 h a eGFR alespoň 30 ml/min/1,73 m² na stabilní maximálně tolerované dávce inhibitoru systému renin-angiotenzin (RAS) po dobu tří měsíců. Zařazeni mohli být i pacienti, kteří léčbu inhibitory RAS netolerovali. Do studie mohli být zařazeni také pacienti, kteří byli alespoň 12 týdnů na stabilní dávce inhibitoru sodíko-glukózového kotransportéru typu 2 (SGLT2) a zůstali na stabilní dávce inhibitoru SGLT2 během studie.

Pacienti randomizovaní do studie se sibeprnilimabem byli v 62,5 % muži, 59,1 % pacientů tvořili Asiaté, 97,5 % pacientů bylo předléčeno inhibitory RAS a 40 % inhibitory SGLT2. Střední věk pacientů byl 42 let, průměrná eGFR dosahovala 63,4 ml/min/1,73 m² a střední poměr protein/kreatinin byl 1,25 g/g, střední doba od biopsie k randomizaci činila 1,5 roku.

Do studie s ataceptem byli zařazeni pacienti s biopticky ověřenou IgA nefropatií starší 18 let s 24hodinovým poměrem protein/kreatinin v moči vyšším než 1 g/g nebo s proteinurií vyšší než 1 g/24 hodin a eGFR alespoň 30 ml/min/1,73 m² na stabilní maximálně tolerované dávce inhibitoru RAS po dobu alespoň 12 týdnů a s krevním tlakem nižším než 150/90 mm Hg. Do studie mohli být zařazeni i pacienti, kteří byli alespoň 12 týdnů na stabilní dávce inhibitoru SGLT2 a zůstali na stabilní dávce inhibitoru SGLT2 během studie. Do studie nebyli zařazeni pacienti se sekundární IgA nefropatií, nefrotickým syndromem nebo rychle progredující glomerulonefritidou.

Ve studii s ataceptem bylo 57 % mužů, střední věk pacientů činil 40,5 roku, 55 % pacientů byli Asiaté, střední poměr protein/kreatinin byl 1,75, průměrná eGFR dosahovala 65 ml/min/1,73 m², 99 % pacientů bylo na stabilní optimalizované dávce inhibitoru RAS a 55 % pacientů bylo léčeno inhibitory SGLT2.

Účinnost sibeprnilimabu i ataceptu byla ve všech předem definovaných dostatečně velkých skupinách srovnatelná, včetně pacientů, kteří užívali inhibitory SGLT2.

rychlosti ztráty glomerulární filtrace na úroveň fyziologické ztráty glomerulární filtrace u pacientů starších 35 let, tedy na maximálně cca 1 ml/min/1,73 m²/rok, čehož bylo donedávna dostupnými léčebnými postupy nemožné dosáhnout.

Sibeprnilimab i atacept dosáhly dle interim analýzy studií fáze 3 (konzistentně ve všech sledovaných podskupinách) velmi významného efektu na proteinurii s šancí na dříve zcela výjimečné dosažení proteinurie pod 0,5 g/24 hodin, které by mělo významně snížit (i když ne zcela eliminovat) riziko dlouhodobé

progrese onemocnění. Oba léky také ve srovnání s placebem dosáhly podstatně častěji vymizení hematurie a výrazně snížily hodnoty patogenního gd-IgA. Cíleným působením na hlavní patogenní faktor tak významně ovlivnily průběh onemocnění (disease-modifying effect).

V komentovaných studiích fáze 3 ORIGIN a VISIONARY jde o interim analýzu a regulační orgány nedovolily prezentovat vliv léčby na vývoj eGFR, takže srovnání sibeprnilimabu a ataciceptu v tomto směru není možné. Data budou k dispozici až po úplném skončení obou studií v průběhu roku 2027.

Cílené působení na APRIL (a ev. i BAFF) by mělo být spojeno s podstatně nižším rizikem nežádoucích účinků než širokospektrá nescifická imunosuprese, jako jsou systémové kortikosteroidy, a to přes výrazný pokles sérových koncentrací IgA a IgM. Sibeprnilimab ani atacicept nepůsobí deplecí B lymfocytů a imunitní odpověď na běžné infekce a vakcinaci zůstává zachována. Závažné nežádoucí účinky se skutečně v obou studiích u pacientů na aktivní léčbě nevyskytovaly častěji než u pacientů na placebo. Je ale třeba zdůraznit, že data o dlouhodobé bezpečnosti obou léků u pacientů s IgA nefropatií zatím chybějí a budeme si na ně také muset počkat do konce obou studií v roce 2027.

Ve srovnání se staršími studii bylo v obou komentovaných studiích významné zastoupení pacientů léčených inhibitory SGLT2. Srovnatelná účinnost sibeprnilimabu i ataciceptu u pacientů na inhibici systému renin-angiotenzin a kombinaci inhibitoru RAS i SGLT2 ukazuje na význam kombináční léčby

zaměřené cíleně na patogenезi IgA nefropatie a renoprotektivních léků s převážně hemodynamickým mechanismem účinku.

V obou studiích bylo významné (přibližně 60%) zastoupení pacientů z Asie, kde je IgA nefropatie častější a kde má také (neléčená) agresivnější průběh. Je ale nutno zdůraznit, že efekt obou léků byl u asijských a bělošských pacientů srovnatelný.

Komentované studie tedy ukázaly významný efekt sibeprnilimabu i ataciceptu na proteinurii i hematurii a velmi dobrou bezpečnost léčby. Zásadním omezením obou průběžných analýz je absence dat o vlivu léčby na vývoj glomerulární filtrace (prezentace těchto dat nebyla dovolena regulačními orgány, protože obě zaslepené studie dále pokračují) a také dat o dlouhodobé bezpečnosti léčby.

V současné době probíhá bioptická substudie (zahrnující pacienty ze studie 2b i 3), která by měla zhodnotit efekt sibeprnilimabu na úrovni histopatologických změn v ledvinách.

Sibeprnilimab i atacicept tedy významně ovlivňují vývoj IgA nefropatie (mají „disease-modifying effect“). Sibeprnilimab i atacicept moduluje aktivitu B lymfocytů inhibicí BAFF a APRIL. Důsledkem je snížená tvorba gd-IgA, a depozice patogenních imunokomplexů v ledvinách. Dobrá tolerance sibeprnilimabu i ataciceptu související zřejmě s tím, že nevyvolávají depleci B lymfocytů a jejich imunosupresivní efekt je přes pokles koncentrace sérového IgG mírný, umožňuje jejich bezpečné dlouhodobé podávání. Pokud se potvrdí příznivý efekt obou léků na vývoj glomerulární filtrace, mohly by významně přispět ke zlepšení zatím nepříznivé prognózy pacientů s IgA nefropatií.

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. Mathur M, Barratt J, Chacko B, et al. A phase 2 trial of sibeprnilimab in patients with IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2024;390:20–31.
5. 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.
6. 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.
7. Baba MST, Horio M, Ando M, et al. Longitudinal study of the decline in renal function in healthy subjects. *PLoS One* 2015;10:e0129056.
8. Jarrick S, Lundberg S, Welander A, et al. Mortality in IgA nephropathy: a nationwide population-based cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:866–876.