

# Sparsentan – nová možnost léčby pacientů s fokálně segmentální glomerulosklerózou?

Rheault MN, Alpers CE, Barratt J, et al. Sparsentan versus irbesartan in focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2023 Nov 3. doi: 10.1056/NEJMoa2308550.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** antagonisté endotelinu – fokálně segmentální glomeruloskleróza – irbesartan – remise – sparsentan – výsledný ukazatel

Fokálně segmentální glomeruloskleróza (FSGS) je histopatologický obraz vyvolaný poškozením podocytů.<sup>1</sup> FSGS patří mezi nejdůležitější příčiny chronického selhání ledvin a v současné době na ni neexistuje žádná schválená léčba. Experimentální modely FSGS i jiných chorob glomerulů ukázaly,<sup>2</sup> že poškození podocytů lze zmírnit inhibicí systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) a také inhibicí receptoru  $ET_A$  pro endotelin-1 ( $ET_A$ R). Inhibice  $ET_A$ R by měla také potencovat efekt inhibice RAAS na proteinurii.<sup>3</sup>

Ve studii fáze 2 DUET<sup>4</sup> snížil sparsentan (první perorální kombinovaný antagonist receptoru  $AT_1$  pro angiotenzin II a  $ET_A$ R) po osmi týdnech léčby proteinurii významně více než rutinně používaný blokátor receptoru  $AT_1$  irbesartan.

Komentovaná randomizovaná kontrolovaná studie fáze 3 DUPLEX hodnotila u pacientů s FSGS dlouhodobou (v průběhu 108 týdnů trvajících) účinnost a bezpečnost sparsentanu ve srovnání s irbesartanem.

Do studie byli zařazeni pacienti ve věku 8–75 let s biopsicky potvrzenou FSGS nebo dokumentovanou genetickou patogenní variantou některého z podocytárních genů vyvolávajících FSGS a s poměrem protein/kreatinin v moči  $> 1,5$  g/g a odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR)  $> 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pacienti s jinou příčinou FSGS byli ze studie na základě klinického a histologického vyšetření vyloučeni.

Pacienti, kteří byli léčeni inhibicí RAAS, absolvovali před zařazením do studie dvoutýdenní vymývací periodu. Pacienti splňující vstupní kritéria byli náhodně randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě sparsentanem (cílová dávka 800 mg denně) nebo irbesartanem (cílová dávka 300 mg denně) a léčeni po dobu 108 týdnů. Randomi-

zace byla stratifikována podle poměru protein/kreatinin ( $\leq 3,5$  g/g vs.  $> 3,5$  g/g) a eGFR ( $\geq 30$ – $60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a  $> 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Na základě předchozích studií, které ukázaly, že časné snížení proteinurie je prediktorem lepší dlouhodobé renální funkce,<sup>5</sup> byla jako náhradní (surrogate) cílový ukazatel pro interim analýzu po 36 týdnech zvolena parciální remise proteinurie definovaná jako poměr protein/kreatinin  $\leq 1,5$  g/g a současně alespoň 40% pokles proteinurie proti vstupní hodnotě 6. Tento cílový ukazatel v předchozích analýzách u pacientů s FSGS nejlépe predikoval dlouhodobý vývoj renální funkce.

Jako primární cílový ukazatel byla vybrána rychlost poklesu eGFR za rok, definovaná pro USA jako „celková“ rychlost poklesu eGFR (ode dne 1 do týdne 108) a pro zbytek světa jako „chronická“ rychlost poklesu eGFR (od 6. do 18. týdne). Vzhledem k iniciálnímu poklesu eGFR při léčbě inhibitory RAAS i antagonisty endotelinu se zdála být „chronická“ rychlost vhodnějším parametrem efektu léku.

Sedm set dvacet jedna pacientů bylo hodnoceno z hlediska možného zařazení do studie, ale nakonec bylo randomizováno po splnění kritérií 371 pacientů (184 bylo léčeno sparsentanem a 187 irbesartanem). Pacienti v obou větvích měli velmi podobné vstupní charakteristiky: průměrný věk 41,6 roku, 75 % pacientů bylo bělochů, průměrný vstupní krevní tlak dosahoval 132/84 mm Hg, průměrná vstupní proteinurie činila 3,1 g/g a průměrná vstupní eGFR 63,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

V prespecifikované interim analýze ve 36. týdnu studie dosáhlo parciální remise proteinurie 42 % pacientů léčených sparsentanem a 26 % pacientů léčených irbesartanem (relativní riziko 1,55 –  $p = 0,009$ ). Vstupní pokles

eGFR (do 6. týdne) byl větší u pacientů léčených sparsentanem ve srovnání s pacienty léčenými irbesartanem ( $-4,1$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> vs.  $-0,8$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>). Po 108 týdnech nebyl rozdíl v primárním cílovém ukazateli mezi sparsentanem a irbesartanem významný („celková“ rychlost poklesu  $-5,4$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> vs.  $5,7$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> a „chronická“ rychlost poklesu  $-4,8$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> vs.  $5,7$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>).

Pacienti na sparsentanu měli ve srovnání s pacienty na irbesartanu od 6. týdne trvale nižší proteinurii. Ve 108. týdně byla proteinurie u pacientů na sparsentanu ve srovnání s pacienty na irbesartanu ve srovnání se vstupní proteinurií statisticky významně nižší o 50 % vs. 32,3 % (relativní riziko 0,74). Čas do dosažení parciální remise byl u pacientů na sparsentanu 14,1 týdne a u pacientů na irbesartanu 109 týdnů. U pacientů léčených sparsentanem také významně častěji došlo ke kompletní remisi (18,5 % vs. 7,5 %).

U pacientů léčených sparsentanem byl na konci 108. týdne zaznamenán (statisticky nevýznamný) trend k poklesu „tvrdých“ cílových ukazatelů, např. poklesu eGFR o alespoň 50 %, selhání ledvin nebo úmrtí z renálních příčin (11,4 % vs. 16,6 %). Kontrola krevního tlaku byla v obou větvích srovnatelná.

V obou větvích studie byla u přibližně 16 % pacientů zahájena nebo intenzifikována imunosupresivní léčba. Pokud byli v prespecifikované analýze z hodnocení vyřazeni pacienti se zahájením nebo intenzifikací imunosupresivní léčby, byl rozdíl v „chronické“ rychlosti ztráty eGFR mezi oběma skupinami statisticky významný ve prospěch sparsentanu (2,1 ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>).

Nežádoucí účinky se vyskytly v obou větvích u přibližně 93 % pacientů (nejčastěji šlo o infekci covid-19 nebo periferní otoky). Závažné nežádoucí účinky byly častější u pacientů léčených irbesartanem (43,9 % vs. 37 %). U žádného z léků nebyla zaznamenána významná hepatotoxicita a ani žádný případ srdečního selhání. Akutní zhoršení funkce ledvin se vyskytlo u 4,3 % pacientů léčených sparsentanem a 7 % pacientů léčených irbesartanem. Retence tekutin se vyskytla u 29,9 % pacientů na irbesartanu a 25,5 % pacientů na sparsentanu (závažnější retence u 6,4 % vs. 2,7 % pacientů). Obě skupiny se nelišily v léčbě diuretiky (přibližně 55 % v obou skupinách). K vysazení léku došlo v důsledku nežádoucích účinků u 14,1 % pacientů na sparsentanu a 11,8 % pacientů na irbesartanu. Zemřelo 2,2 % pacientů léčených sparsentanem a 1,6 % pacientů léčených irbesartanem.

## KOMENTÁŘ

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

Tato dosud největší randomizovaná studie u pacientů s FSGS studovala vliv sparsentanu u širokého spektra pacientů z různých geografických oblastí s širokým spektrem vstupní proteinurie a zahrнула i pediatrické pacienty. Vliv sparsentanu nebyl jako ve starších studiích srovnáván s placebem, ale byl poměřován s aktivním komparátorem irbesartanem.

Na konci studie sice nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v rychlosti ztráty eGFR, ale jak v interim analýze po 36 týdnech, tak v závěrečné analýze po 108 týdnech byl sparsentan lepší než irbesartan ve všech parametrech založených na proteinurii. Výrazný pokles proteinurie trval v sparsentanové větvi v celém průběhu studie, podobně jako v otevřené fázi studie DUET.<sup>6</sup>

Není zcela jasné, proč se výrazný rozdíl v proteinurii nepromítl do pomalejšího poklesu eGFR. Příčin může být několik: heterogenita studované populace (pacienti s genetickou vs. imunitní příčinou FSGS, různý stupeň intersticiální fibrózy), větší vstupní pokles eGFR u pacientů léčených sparsentanem s relativně krátkou dobou sledování (jen dva roky), za kterou se příznivý efekt sparsentanu na vývoj eGFR nestačil projevit, podobně větší než očekávaný efekt irbesartanu, a tedy menší rozdíl v proteinurii mezi sparsentanovou a irbesartanovou větví, než byl očekáván, mohl vyžadovat delší dobu sledování k tomu, aby se projevil v rozdílu v rychlosti ztráty eGFR,

eventuálně v tvrdých renálních cílových ukazatelích. Rozdíl v účinnosti mezi sparsentanem a irbesartanem mohl být také částečně maskován přídatnou imunosupresivní léčbou a menší korelací mezi poklesem proteinurie a dlouhodobým snížením poklesu eGFR u pacientů s některými nemocemi glomerulů.<sup>7</sup> To, co platí pro IgA nefropatii,<sup>8</sup> nemusí platit pro FSGS.

Podobně malý rozdíl v rychlosti ztráty eGFR byl zaznamenán v subanalýze pacientů s FSGS ve studii DAPA-CKD. Glifloziny na rozdíl od sparsentanu nezaznamenaly u pacientů s FSGS ani trend k poklesu tvrdého renálního cílového ukazatele (50% pokles eGFR, selhání ledvin, úmrtí z renálních příčin).<sup>9</sup>

Bezpečnostní profil sparsentanu byl podobný jako u irbesartanu. Retence tekutin byla podstatně méně častá než v předchozích studiích s antagonisty receptoru pro endotelin avosentanem nebo atrasentanem,<sup>10</sup> pacienti v komentované studii ale neměli apriori závažnější kardiovaskulární komorbidity a také měli lepší renální funkci.

Heterogenita zařazené populace neumožňuje posoudit potenciální rozdíly v účinnosti sparsentanu u pacientů s různou etiologií FSGS. Pro posouzení vlivu parciální nebo kompletní remise proteinurie na rychlost poklesu eGFR by bylo vhodné delší sledování pacientů.<sup>11,12</sup> Užitečné informace může přinést probíhající otevřená prodloužená část komentované studie.

#### LITERATURA

1. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:502–517.
2. Komers R, Plotkin H. Dual inhibition of renin-angiotensin-aldosterone system and endothelin-1 in treatment of chronic kidney disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016;310:R877–R884.
3. Benigni A, Buelli S, Kohan DE. Endothelin-targeted new treatments for proteinuric and inflammatory glomerular diseases: focus on the added value to anti-renin-angiotensin system inhibition. *Pediatr Nephrol* 2021;36:763–775.
4. Trachtman H, Nelson P, Adler S, et al. DUET: a phase 2 study evaluating the efficacy and safety of sparsentan in patients with FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:2745–2754.
5. Troost JP, Trachtman H, Spino C, et al. Proteinuria reduction and kidney survival in focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2021;77:216–222.
6. Lieberman K, Paredes A, Srivastava T, et al. Long-term efficacy and safety of sparsentan in young patients with FSGS: 240-week analysis of the DUET open-label extension (OLE). *Kidney Int Rep* 2023;8(Suppl):S128–S129. Abstract.
7. Inker LA, Collier W, Greene T, et al. A meta-analysis of GFR slope as a surrogate endpoint for kidney failure. *Nat Med* 2023;29:1867–1876.
8. Thompson A, Carroll K, Inker LA, et al. Proteinuria reduction as a surrogate end point in trials of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:469–481.
9. Baigent C, Emberson JR, Haynes R, et al. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022;400:1788–1801.
10. Heerspink HJL, Parving HH, Andress DL, et al. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;393:1937–1947.
11. Troost JP, Trachtman H, Nachman PH, et al. An outcomes-based definition of proteinuria remission in focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:414–421.
12. Ingelfinger J. Sparsentan – another arrow in the quiver for treatment of FSGS. *N Engl J Med* 2023 Nov 3. doi: 10.1056/NEJMe2312324. Online ahead of print.