

¿Podría sibeprenlimab, un nuevo fármaco dirigido contra APRIL, un actor clave en la producción de inmunoglobulina A (IgA), reducir efectivamente la proteinuria y retrasar la progresión de la enfermedad renal en pacientes con nefropatía por IgA?

Mathur M, Barratt J, Chacko B, Chan TM, Kooienga L, Oh KH, et al.; ENVISION Trial Investigators Group. A Phase 2 Trial of Sibeprenlimab in Patients with IgA Nephropathy. *N Engl J Med.* 2024;390:20-31. doi: 10.1056/NEJMoa2305635.

Análisis crítico: Jorge Alexander Sánchez Olaya, Jorge Iván Zamora Carrillo, Héctor Bedoya Orozco, Juan Carlos León Román, Marc Patricio Liébana, Sara Núñez-Delgado, Marina López-Martínez, Néstor Toapanta, María José Soler

Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

NefroPlus 2024;16(1):26-29

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

■ Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de dosis múltiples y de grupos paralelos de sibeprenlimab en adultos con nefropatía por IgA, realizado entre junio de 2020 y mayo de 2023 con seguimiento de 16 meses. Evaluación de los pacientes basal y seguimiento a los 9, 12 y 16 meses. Registrado en clinicaltrials.gov: NCT04287985.

■ Asignación

■ Aleatorización 1:1:1:1 para recibir sibeprenlimab intravenoso a una dosis de 2, 4 u 8 mg/kg o placebo y estratificación según región geográfica (Japón y el resto del mundo), y el resto del mundo se estratificó aún más según la orina de 24 horas, el cociente proteína-creatinina en orina ($\leq 2,0$ frente a $> 2,0$ g de proteína por gramo de creatinina) en el momento de la selección.

■ Enmascaramiento

■ Doble ciego

■ Ámbito

■ Pacientes seleccionados en 98 centros de 15 países de Asia, Oceanía, Europa y Norteamérica.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión más importantes

- Edad ≥ 18 años.
- Nefropatía por IgA confirmada mediante biopsia renal.
- Cociente proteinuria/creatinina al menos 0,75 g/g o proteinuria mayor a 1,0 g/24 h.
- Tasa de filtrado glomerular estimado (FGe) ≥ 30 ml/min/1,73 m².

- Niveles normales de inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA).
- Tratamiento con dosis estable de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) durante al menos 3 meses.

■ Criterios de exclusión más importantes

- Nefropatía por IgA secundaria (asociada a otras enfermedades).
- Síndrome nefrótico.
- Diabetes *mellitus* tipo 1, diabetes *mellitus* tipo 2 no controlada.
- Presión arterial no controlada.
- Uso reciente de inmunosupresores o esteroides.
- Enfermedades infecciosas crónicas diagnosticadas.
- Clasificación de Oxford de nefropatía por IgA MEST o MEST-C: puntuación de T2 o C2 ($> 50\%$ de fibrosis tubulointersticial o semilunas en $> 25\%$ de los glomérulos).

■ Intervención

Los 155 pacientes se distribuyeron de la siguiente manera:

- Grupo de sibeprenlimab: 2 mg/kg, N = 38.
- Grupo de sibeprenlimab: 4 mg/kg, N = 41.
- Grupo de sibeprenlimab: 8 mg/kg, N = 38.
- Grupo de placebo: N = 38.

Las dosis se administraron mensualmente hasta completar un total de 12 dosis.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

Cambio en el cociente proteína-creatinina en orina de 24 horas en el mes 12.

Todos los autores contribuyeron por igual al trabajo.

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

Variables secundarias

Cambio en el cociente proteína-creatinina en orina de 24 horas en los meses 9 y 16, remisión clínica (definida como una disminución en el nivel de excreción urinaria de proteínas a < 300 mg/24 h), cambio en el FGe al mes 12 y cambio en los niveles séricos totales de IgG, IgA e IgM en los meses 9, 12 y 16.

4 y 8 mg/kg) con reducciones esperadas del 0, el 15, el 30 y el 45%, respectivamente. Utilizando un modelo de análisis de varianza con contrastes de -3, -1, 1 y 3 para los niveles de dosis correspondientes, una desviación estándar de 0,87, el 80% de potencia, una tasa de error tipo I bilateral de 0,05 y teniendo en cuenta una tasa de abandono del ~ 20%.

■ Tamaño muestral

Se estimó que se necesitan 144 participantes en total (36 por grupo) para este estudio. Este cálculo se basa en la suposición de una respuesta lineal a la dosis en la reducción del cociente proteína-creatinina urinaria (uPCR) entre el placebo y las dosis de sibeprenlimab (2,

■ Promoción

Con el apoyo de Visterra, un miembro del grupo Otsuka. Varios autores de la publicación reconocen ser consultores de Otsuka y haber recibido apoyo económico. Sin embargo, el investigador principal no declara conflictos de interés.

■ RESULTADOS PRINCIPALES**Análisis basal de los grupos**

Grupos homogéneos con media de edad de 39 años, predominio de varones (56,8%); 74% de raza asiática; 72% con hipertensión arterial, 98% de ellos en tratamiento con IECA o ARA-II; 5,8% en tratamiento con inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (iSGLT2); índice de masa corporal (DE): 27,6 kg/m² (5,9); media basal del cociente proteína-creatinina en orina de 24 horas de 1,48 g/g para el grupo de sibeprenlimab y de 1,68 g/g para el grupo de placebo; alrededor del 63% de los pacientes de todos los grupos tenían una relación proteína-creatinina en orina menor o igual a 2,0 g/g; el 23,2% recibían tratamiento inmunosupresor al inicio del estudio. La mediana de la TFGe inicial en todos los grupos fue de 58,0 ml/min/1,73 m². Hubo cierta variación en la mediana de la tasa del FGe inicial entre los grupos de dosificación: el grupo de placebo presentaba la mediana más alta (68,5 ml/min/1,73 m²) y el grupo de 8 mg/kg, la mediana más baja (56,0 ml/min/1,73 m²).

Variable principal y secundarias

Después de 12 meses de tratamiento, hubo un efecto lineal significativo del tratamiento en el cambio basal del cociente proteína-creatinina en orina de 24 horas ($p < 0,001$). Véase la tabla 1.

La magnitud de la reducción de la uPCR parece ser dependiente de la dosis, con la mayor reducción observada en el grupo de 8 mg/kg (62,0%).

Tabla 1. Variables principales y secundarias

Tratamiento	Sibeprenlimab 2 mg/kg	Sibeprenlimab 4 mg/kg	Sibeprenlimab 8 mg/kg	Placebo
Reducción media geométrica Prot/Cr urinaria 24 h (mes 12)	47,2 ± 8,2	58,8 ± 6,1	62,0 ± 5,7	20,0 ± 12,6
Media geométrica Prot/Cr urinaria 24 h (%) (mes 12 vs. placebo)	33,96 ± 13,7 (0,4 a 56,2)	48,45 ± 10,4 (23,2 a 65,4)	52,52 ± 9,7 (28,8 a 68,4)	—
Cambio relación proteína-creatinina (mes 12) ≤ 2,0 g/g de Prot/g basal	0,7 (0,5 a 0,9)	0,4 (0,2 a 0,7)	0,4 (0,3 a 0,6)	1,0
Cambio medio de TFGe (ml/min/1,73 m²) al mes 12	-2,7 ± 1,8	0,2 ± 1,7	-1,5 ± 1,8	-7,4 ± 1,8

Adaptado de Mathur M et al.[1]

Variables secundarias

- 1. Cambio en el cociente proteína-creatinina en orina de 24 horas en los meses 9 y 16.** Los datos sugieren que hubo una disminución significativa en el cociente proteínas-creatinina en orina de 24 horas desde el inicio tanto en el mes 6 como en el mes 16, con una reducción un poco mayor en el mes 16.
- 2. Remisión clínica (definida como una disminución en el nivel de excreción urinaria de proteínas a < 300 mg por día).** Se logró remisión clínica en el 7,9, el 12,2, el 26,3 y el 2,6% de los pacientes en los grupos de 2, 4, 8 mg y placebo, respectivamente. Proporciones similares de pacientes lograron una excreción de proteína urinaria de menos de 500 mg/día y menos de 1 g/día entre los grupos al mes 12.
- 3. Cambio en la tasa de filtrado glomerular estimada al mes 12.** Los pacientes tratados con sibeprenlimab (2, 4 y 8 mg) experimentaron una disminución menor en la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) al final de los 12 meses en comparación con el grupo placebo.
- 4. Cambio en los niveles séricos totales de IgG, IgA e IgM en los meses 9, 12 y 16.** Los niveles séricos de IgG, IgA (incluyendo IgA1 deficiente en galactosa) e IgM disminuyeron significativamente en los pacientes tratados con sibeprenlimab 4 mg y 8 mg, alcanzando reducciones aproximadas del 35, el 65 y el 75%, respectivamente. El efecto fue menor en el grupo de 2 mg. Estos niveles comenzaron a recuperarse tras la suspensión del tratamiento con sibeprenlimab, con una cinética dependiente de la dosis.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Entre los pacientes con nefropatía por IgA con alto riesgo de progresión de la enfermedad renal, 12 meses de tratamiento con sibeprenlimab tuvieron como resultado una reducción significativa mayor de la proteinuria en comparación con el placebo.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La nefropatía por IgA es la causa más común de glomerulonefritis biopsiada y puede progresar a insuficiencia renal terminal entre el 30 y el 50% de los pacientes. Aunque los tratamientos actuales, como los inhibidores de la ECA y los ARA-II, tienen una eficacia modesta, se necesitan tratamientos específicos y seguros. Sibeprenlimab, un anticuerpo monoclonal que neutraliza la actividad de APRIL, un ligando inductor de proliferación, ha mostrado reducciones significativas en los niveles de IgA y mejora en la proteinuria tras un ensayo clínico en pacientes de alto riesgo.

Los tratamientos actuales tienen una efectividad limitada para frenar la progresión de la enfermedad. Sibeprenlimab redujo significativamente la proteinuria en pacientes con nefropatía por IgA, lo que indica su potencial para ralentizar el daño renal. Además, podría frenar la progresión de la nefropatía por IgA a enfermedad renal terminal.

A diferencia de los tratamientos actuales que se centran en manejar los síntomas, sibeprenlimab tiene su diana en una vía específica involucrada en la patogenia de la nefropatía por IgA. Este enfoque dirigido podría llevar a mejores resultados a largo plazo.

Otro punto que cabe destacar es que la terapia estándar a menudo requiere monitorización constante y puede tener efectos secundarios. Sibeprenlimab aparece como una alternativa alentadora. Es de interés comentar que el fármaco presentó una buena tolerancia sin un aumento en el riesgo de infecciones en comparación con el placebo.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Este ensayo proporciona datos iniciales prometedores sobre sibeprenlimab como tratamiento para la nefropatía por IgA. Demuestra la capacidad del fármaco para reducir la proteinuria y retrasar el deterioro de la función renal. Sin embargo, la corta duración del estudio y la mejora clínica limitada plantean dudas sobre su papel a largo plazo. Se necesitan más investigaciones para confirmar estos hallazgos y evaluar los efectos a largo plazo sobre la función renal.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Glomerulopatías

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Nefropatía por IgA. Tratamiento

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto (1)

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte (A)

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp).

Conflicto de intereses

María José Soler Romeo ha recibido honorarios como ponente y honorarios de consultoría de Novo Nordisk, Jansen, Mundipharma, AstraZeneca, Esteve, Fresenius, Eli Lilly, Boehringer-Ingelheim, Vifor, ICU, Pfizer, Bayer, Trave Therapeutics, GE Healthcare, MEDICE, GSK y Otsuka. También es una de las antiguas redactoras jefe de CKJ. Actualmente forma parte del consejo editorial de las revistas de la Sociedad Americana de Nefrología (ASN). El resto de autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Esta investigación fue financiada por ISCIII-FEDER e ISCIII RETICS REDinREN, número de subvención PI21/01292, PI24/01510, ERA PerMed JTC2022 número de subvención AC22/00029, Río Hortega CM23/00213, Marató TV3 421/C/2020, Marató TV3 215/C/2021, y RICORS RD21/0005/0016, RD24/0004/0031. Enfermedad Glomerular Compleja del Sistema Nacional de Salud (CSUR), enfermedades glomerulares complejas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mathur M, Barratt J, Chacko B, Chan TM, Kooienga L, Oh KH, et al.; ENVISION Trial Investigators Group. A Phase 2 Trial of Sibeprenlimab in Patients with IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. 2024;390:20-31. doi: 10.1056/NEJMoa2305635.