

## Inaxaplin for Proteinuric Kidney Disease in Persons with Two APOL1 Variants

*Ogo Egbuna, M.D., Brandon Zimmerman, Ph.D., George Manos, Ph.D., Anne Fortier, Ph.D., Madalina C. Chiriac, M.D., M.P.H., Leslie A. Dakin, Ph.D., David J. Friedman, M.D., Kate Bramham, M.D., Kirk Campbell, M.D., Bertrand Knebelmann, M.D., Laura Barisoni, M.D., Ronald J. Falk, M.D., et al*

**Publication :** NEJM [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2202396?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2202396?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)  
Editorial: - [Williams et al, NEJM](#) - [Powe et al, NEJM](#)

**Mots-clés :** APOL1, Apol1 mediated Kidney Diseases, HSF, Thérapie ciblée

### Introduction :

Les variants G1 et G2 du gène APOL1 confèrent une résistance à la trypanosomiase africaine (*Trypanosoma brucei rhodesiense*, responsable de la maladie du sommeil) et sont donc fréquemment retrouvés dans les populations d'Afrique de l'Ouest, offrant un avantage de survie notable. Bien qu'une seule copie de l'allèle G1 ou G2 procure une protection contre les trypanosomes, la présence homozygote (G1/G1 ou G2/G2) ou hétérozygote composite (G1/G2) de ces polymorphismes (présente chez environ 13% des Afro-américains) accroît significativement le risque de développer diverses affections rénales, notamment certaines formes de hyalinose segmentaire et focale (HSF). En outre, les individus porteurs de ces polymorphismes à risque atteints de maladie rénale chronique (Apol1 mediated Kidney Diseases, AMKD) connaissent une détérioration accélérée du débit de filtration glomérulaire (DFG).

L'impact pathogène des variants APOL1 G1 et G2 n'est pas totalement compris. Néanmoins, l'hypothèse prédominante suggère que ces variants sont des mutations gain de fonction du canal ionique APOL1, provoquant un efflux de potassium perturbant ainsi l'homéostasie podocytaire.

À ce jour, aucun traitement spécifique n'est disponible pour les patients affectés par ces variants à risque. Les approches thérapeutiques conventionnelles, telles que la corticothérapie en cas d'HSF, se révèlent généralement peu ou pas efficaces, tandis que les stratégies néphroprotectrices existantes ne suffisent pas à freiner la progression vers l'insuffisance rénale terminale

**Hypothèse :** les auteurs ont émis l'hypothèse que l'inhibition ciblée de la fonction du canal ionique APOL1 par un composé appelé Inaxaplin (ou VX-147) pourrait atténuer les dommages podocytaires, réduisant ainsi la protéinurie chez ces patients.

**Méthodes :**

L'étude combine une phase pré-clinique (*in vitro* et *in vivo*) et une phase clinique (essai de phase 2a) pour évaluer la tolérance et l'efficacité de l'Inaxaplin chez les patients présentant une HSF et un polymorphisme APOL1 à risque :

- Phase pré-clinique : les auteurs ont utilisé un modèle *in vitro* à partir d'une lignée cellulaire humaine embryonnaire de rein (HEK293) exprimant la séquence sauvage endogène du gène APOL1 (G0) et, après transfection inductible, les 2 variants à risque (G1 et G2). Via ce modèle, les auteurs ont étudié l'effet d'inhibition du canal ionique par l'Inaxaplin et sa fixation spécifique au canal APOL1. *In vivo*, les auteurs ont étudié l'effet de l'Inaxaplin sur la protéinurie dans un modèle murin transgénique homozygote pour le variant G2, avant injection par interféron gamma (trigger de la maladie). L'inaxaplin était administré à la dose de 3mg/kg trois fois par jour, la première dose étant administrée 90 minutes avant l'injection d'interféron gamma.

- Phase clinique : il s'agit d'un essai de phase 2a, ouvert, non contrôlé versus placebo et multicentrique (12 sites aux États-Unis, au Royaume-Uni et en France). Les patients inclus étaient des adultes présentant une HSF prouvée histologiquement et un polymorphisme APOL1 à risque, associée à une protéinurie significative (entre 0.7 et 10 g/g, sur échantillon) sans dysfonction rénale sévère ( $DFG > 27 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ). A noter qu'il n'y avait pas de temps maximal entre la biopsie rénale amenant au diagnostic et l'inclusion dans l'essai. Les traitements immunosuppresseurs et par bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) étaient autorisés mais la dose devait rester stable 28 jours avant l'inclusion puis tout au long de l'essai.

L'étude clinique était divisée en deux parties, une partie A obligatoire et une partie B facultative. Dans la partie A, les participants ont reçu un traitement par Inaxaplin pendant 13 semaines (15 mg une fois par jour pendant 2 semaines, suivi de 45 mg une fois par jour pendant 11 semaines). Une visite de sécurité a également été effectuée à la semaine 17, soit 4 semaines après la fin du traitement. Dans la partie B, facultative, les participants ont été suivis

jusqu'à la semaine 25 pour surveiller l'impact à plus long terme d'un traitement de 13 semaines par Inaxaplin sur la protéinurie.

**Le critère de jugement principal** était le pourcentage de variation du rapport protéinurie/créatininurie à 13 semaines par rapport à la valeur de base chez les patients ayant une adhérence au traitement supérieure à 80 %. Le rapport protéinurie/créatininurie était calculé à partir de la moyenne de trois échantillons recueillis sur une période d'une semaine. Les critères secondaires d'évaluation incluaient l'examen des effets indésirables et l'analyse pharmacocinétique.

### **Résultats :**

L'étude préclinique in vitro a confirmé une augmentation du flux de thallium (utilisé comme substitut de l'efflux de potassium) dans les cellules exprimant le variant G1 ou G2 d'APOL1. Le flux de thallium médié par APOL1 était inhibé de manière dose-dépendante par l'Inaxaplin, grâce à une liaison directe de la molécule au canal APOL1.

In vivo, l'administration prophylactique d'Inaxaplin a permis de réduire en moyenne de 74% l'aire sous la courbe du rapport albuminurie/créatinine urinaire chez les souris portant le variant G2 et traitées par INF gamma, par rapport aux mêmes souris traitées avec une solution saline.

Durant l'étude clinique, 58 patients ont été évalués, parmi lesquels 16 étaient éligibles pour l'essai et ont été inclus. Trois patients avaient une protéinurie de rang néphrotique (>2.7 g/g) et 13 avaient une protéinurie subnéphrotique (entre 0.7 et 2.6 g/g). La partie B de l'essai, facultative, était destinée à un suivi prolongé hors traitement de 12 semaines. Neuf patients ont achevé ce suivi facultatif et ont été intégrés dans l'analyse.

La population de l'étude présentait en moyenne une protéinurie de 2.08 g/g (+/-0.9) et un DFG moyen de 51.2 (+/-14) mL/min/1.73m<sup>2</sup>. 94 % d'entre eux étaient déjà sous traitement par des bloqueurs du SRAA et 25 % recevaient des immunosuppresseurs (un patient sous Prednisone, un patient sous Mycophénolate Mofétil et 2 patients sous Tacrolimus). Parmi les 16 patients inclus, 13 ont montré une adhérence au traitement supérieure à 80 % et ont donc été pris en compte dans l'analyse d'efficacité.

Le traitement par Inaxaplin a diminué la protéinurie chez 12 des 13 participants. La réduction de la protéinurie a débuté dès le 15<sup>ème</sup> jour et s'est poursuivie de façon régulière au long des

13 semaines de suivi. Après 13 semaines de traitement, la protéinurie moyenne était réduite à 1.27 (+/-0.73) g/g, soit une baisse moyenne de -47.6 % (IC à 95 % : -60 à -13), la diminution de la protéinurie allant de 30 à 60% chez les 12 patients répondeurs. Cette réduction de la protéinurie était indépendante du niveau initial de protéinurie, de l'usage de bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, ou de l'utilisation préalable de thérapie immunosuppressive.

Neuf patients ont ensuite été suivis pour 12 semaines supplémentaires sans traitement. Ces patients ont présenté un rebond de la protéinurie à 4 semaines de l'arrêt du traitement (différence du rapport protéinurie/créatininurie passant de de -57.6 % à 30.1 % par rapport au rapport avant traitement), puis une stabilisation du rapport protéinurie/créatininurie pour les 8 semaines restantes.

Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'effets indésirables. La pression artérielle et le DFG sont restés stables tout au long de l'étude. Aucune cytopénie ou anomalie du bilan hépatique liée au traitement n'a été observée. Parmi les 16 patients, 15 (94 %) ont rencontré au moins un événement indésirable de gravité légère à modérée. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés étaient des céphalées, des nausées, des douleurs dorsales, de l'asthénie et une baisse de la réserve alcaline. Un patient a développé une thrombose veineuse profonde et un léiomyome utérin, mais ces effets n'ont pas été jugés liés au traitement.

### Points forts

- Dix ans après l'identification des variants à risque d'APOL1, cette étude introduit pour la première fois une thérapie spécifiquement conçue pour cibler la pathophysiologie de l'HSF associée au polymorphisme ApoL1 et possiblement des AMKD de manière plus générale. Ce développement représente un exemple remarquable de médecine de précision exploitant la relation génotype/phénotype.
- L'étude pré-clinique *in vitro* et *in vivo* renforce la compréhension du mode d'action de l'Inaxaplin et l'hypothèse d'une toxicité podocytaire directe des variants à risque d'APOL1.
- Bien que testé dans une population restreinte, l'Inaxaplin a démontré un effet anti-protéinurique robuste, précoce et persistant même chez les patients présentant un syndrome néphrotique et/ou une néphropathie avancée.

Ces résultats sont donc très encourageants et un essai de phase II/III contrôlé versus placebo est en cours de recrutement (NCT05312879)

### **Points faibles**

- La petite taille de l'échantillon et l'absence d'un groupe contrôle placebo nécessitent une certaine prudence, étant donné l'absence de contrôle sur de multiples biais.
- La durée limitée du suivi ne permet pas d'évaluer l'effet sur la fonction rénale comme critère principal de jugement.
- L'étude n'a pas été précédée d'une phase où les bloqueurs SRAA étaient augmentés jusqu'à la dose maximale tolérée, soulevant ainsi la question de savoir si les patients recevaient auparavant un traitement optimisé.
- Aucun des patients n'a reçu de traitement par inhibiteur de SGLT2.
- Exclusion des patients présentant un DFG < 27 mL/min/1.73m<sup>2</sup> empêchant toute conclusion dans cette population.
- Seuls les patients présentant une glomérulosclérose segmentaire et focale (GSF) associée à un polymorphisme APOL1 à risque étaient inclus. Des patients atteints d'autres néphropathies liées au polymorphisme à risque APOL1 (AMKD) sont actuellement inclus dans la phase II/III (à l'exception des HIVAN). A terme, cette stratégie pourrait également être évaluée chez les donneurs vivants de rein présentant un polymorphisme à APOL1 à risque.

**Idris Boudhabhay et Bertand Knebelmann (co-auteur du papier) pour la commission de Néphrologie Clinique**