

A Phase 2 Trial of Sibeprenlimab in Patients with IgA Nephropathy

Mathur M, Barratt J, Chacko B, Chan TM, Kooienga L, Oh KH, Sahay M, Suzuki Y, Wong MG, Yarbrough J, Xia J, Pereira BJG; ENVISION Trial Investigators Group.

N Engl J Med. 2023 Nov 2. DOI: 10.1056/NEJMoa2305635

Publication : <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/37916620/>
PMID: 37916620 - DOI: [10.1056/NEJMoa2305635](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2305635) - Trial registration number: [NCT04287985](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04287985)

Mots-clés : Néphropathie à IgA – Sibeprenlimab – Essai contrôlé randomisé

Introduction

La néphropathie à IgA est la glomérulopathie la plus fréquente dans le monde. Au moins 30% des patients atteints progresseront vers l'insuffisance rénale terminale dans les 20 à 30 années suivant le diagnostic. La prise en charge actuelle repose sur des thérapeutiques non spécifiques anti hypertensives et antiprotéinuriques (IEC/ARA2) mais l'efficacité est modeste. La place des ISGLT2 reste à définir dans cette pathologie. La corticothérapie chez les patients à haut risque est proposée mais le rapport bénéfice/risque est discuté.

La production d'immunoglobulines IgA1 déficientes en galactose est une étape cruciale dans la physiopathologie de la néphropathie à IgA (IgAN). Le développement d'auto-anticorps dirigés contre ces IgA1 modifiées entraîne le dépôt de complexes immuns au niveau du mésangium, qui activent secondairement le système immunitaire et la voie du complément, induisant les lésions glomérulaires. **APRIL** (A Proliferation Inducing Ligand) est un membre de la famille du TNF α qui régule la réponse humorale en interagissant avec des récepteurs membranaires des lymphocytes B comme BCMA (B-cell maturation antigen) et TACI (transmembrane activator and calcium-modulator and cytophilin-ligand interactor) et intervient notamment dans la production d'IgA. Les études pré cliniques et de phase 1 montrent une diminution des IgA sériques, des IgA1 déficientes en galactose, des IgM, des IgG et de APRIL réversible et dose-dépendante, après administration de sibeprenlimab.

L'objectif de cette étude est d'**évaluer l'efficacité et la tolérance du Sibeprenlimab** (VIS649), un anticorps IgG2 monoclonal et humanisé capable de lier et neutraliser APRIL, dans le traitement des patients atteints d'IgAN à haut risque de progression.

Méthodes

ENVISION est un **essai randomisé contrôlé, en double-aveugle, et multicentrique de phase 2** réalisé dans 98 centres répartis dans 15 pays (Asie, Amérique, Europe). Cette étude a inclus des patients atteints d'IgAN, prouvée histologiquement, avec une protéinurie persistante ≥ 0.75 g/g (ou ≥ 1 g/24h), malgré une posologie à dose maximale tolérée de bloqueur du SRAA pendant 3 mois, donc à **haut risque de progression**, mais avec une atteinte rénale non sévère

(DFG estimé ≥ 30 ml/min/1.73m², fibrose interstitielle <50% (score MEST-C <T2) et croissants <25% (score MEST-C <C2)).

Les patients avec une IgAN secondaire, un syndrome néphrotique, une autre cause concomitante de maladie rénale chronique, un diabète de type 1, un diabète de type 2 ou une HTA non contrôlés, une maladie infectieuse chronique, un déficit en immunoglobulines sériques, ou un traitement par corticoïdes ou immunosuppresseurs dans les 16 semaines précédant le screening étaient exclus.

Les patients étaient randomisés en **4 groupes (ratio 1 :1 :1 :1)** : 3 groupes recevaient le Sibeprenlimab à différentes doses de façon mensuelle en intraveineux (2, 4 ou 8 mg/kg), 1 groupe recevait le placebo, pour une période de 12 mois, avec un suivi prolongé jusqu'à 16 mois. La randomisation était stratifiée sur le pays d'inclusion (Japon ou hors Japon) et sur le niveau de protéinurie (\leq ou $>$ à 2g/g).

Le critère de jugement principal était la **réduction de la protéinurie à 12 mois**, avec comme critères secondaires la protéinurie à M9 et M16, l'évolution du DFG estimé à M12, l'incidence des événements indésirables, et la cinétique du taux d'APRIL et d'immunoglobulines sériques (IgA ou non IgA).

Résultats

Entre juin 2020 et mai 2023, **155 patients** ont été inclus et randomisés. 115 (74%) étaient d'origine asiatique, et 36 (23%) d'origine caucasienne. 98% étaient sous bloqueur du SRAA, et **seulement 5.8% sous inhibiteur du SGLT2** au moment de l'inclusion.

Les caractéristiques démographiques et cliniques étaient globalement similaires mais on constatait dans le groupe placebo : des patients plus jeunes (36 vs 40 ans), plus de femmes (63 vs 37%), moins d'HTA (63 vs 75%), un DFGe initial plus élevé (69 vs 56 ml/min/1.73m²), et une protéinurie légèrement plus élevée (2.13 vs 1.78 g/g) mais une proportion similaire de patients avec une protéinurie >2 g/g (24 vs 24%). Les lésions histologiques semblaient moins sévères dans le groupe placebo avec : moins d'hypercellularité mésangiale (28.9 vs 35.9%), moins de glomérulosclérose segmentaire (36.8 vs 50.4%), moins de fibrose interstitielle (10.5 vs 29.1%) et de croissants (10.5 vs 23.1%).

Le suivi médian était de 16 mois. 146 patients (94%) ont reçu la totalité du traitement, 4 ont retiré leur consentement, et seulement 1 a arrêté l'étude pour effet indésirable. L'analyse était faite en intention de traiter. Après 12 mois de traitement, il y avait une **réduction significative de la protéinurie (p<0.001)** de façon **dose-dépendante** chez les patients traités par Sibeprenlimab à 2 (-47.2 \pm 8.2%), 4 (-58.8 \pm 6.1%) ou 8 mg/kg (-62.0 \pm 5.7%) contre ceux sous placebo (-20 \pm 12.6%). A l'arrêt du traitement, l'effet disparaissait à M16 pour le groupe 2 mg/kg. Le taux de rémission clinique (protéinurie <0.3g/j) était de 7.9%, 12.2%, 26.3% et 2.6% respectivement. Cette réduction était similaire chez les patients avec une protéinurie initiale \leq ou >2 g/g.

L'évolution du DFGe à 12 mois était de -2.7 ± 1.8 , 0.2 ± 1.7 , -1.5 ± 1.8 et -7.4 ± 1.8 ml/min/1.73m² dans les groupes traités à 2, 4, 8 mg/kg ou sous placebo respectivement.

Les taux d'IgA déficientes en galactose, d'IgG, d'IgM et d'APRIL sériques diminuaient d'environ 65%, 35%, 75% et presque 100% respectivement, chez les patients traités à 4 et 8 mg/kg, et plus modestement chez les patients traités à 2 mg/kg. L'ensemble de ces paramètres se normalisaient à l'arrêt du traitement.

La tolérance du traitement était excellente, il n'y avait pas de différence en termes d'effets secondaires entre patients sous placebo ou traités : les principaux événements indésirables étaient de sévérité minimale à modérée et incluaient de la fièvre (15.8 vs 13.7%), des céphalées (10.5 vs 7.7%), une diarrhée (2.6 vs 5.1%) et des cas d'hypertension non sévère (2.6 vs 6%), et seulement 15% étaient attribuables à l'injection. Il n'y avait pas de retentissement sur le taux de lymphocytes. Le nombre d'infections était similaire entre patients sous placebo (55.3%) ou traités (49.6%), majoritairement liée à la pandémie COVID-19 (42 vs 30%). Il y avait un peu plus d'infections respiratoires hautes hors COVID-19 dans le groupe traité (8.5%) que sous placebo (0%).

Points forts

- Essai randomisé et contrôlé contre placebo, en double aveugle, multicentrique dans 15 pays
- Stratification d'inclusion sur l'origine géographique et le niveau de protéinurie
- Diagnostic prouvé par biopsie et description du score MEST/MEST-C
- Rémission complète obtenue chez 1/4 des patients sous 8 mg/kg
- Effet persistant sur la protéinurie 4 mois après l'arrêt chez les patients sous 4 et 8 mg/kg
- Effets positifs sur la protéinurie malgré déséquilibre initial en facteurs de risque de mauvais pronostic rénal en défaveur des groupes sous sibeprenlimab (plus d'hommes, plus âgé, plus d'HTA, DFGe initial plus bas, et plus de fibrose interstitielle et de croissants)
- Effet positif sur le déclin de la fonction rénale à 12 mois
- Peu d'effet secondaire notamment infectieux et pas de lymphopénie
- Thérapie innovante, ciblée et bien tolérée qui peut se considérer en add-on d'autres traitements validés (corticothérapie systémique ou à libération iléale) ou en cours de validation (inhibiteur du complément)

Points faibles

- Phase 2 donc effectifs faibles, phase 3 en cours
- Population variée mais avec tout de même $\frac{3}{4}$ de patients asiatiques, ce qui nécessiterait un plus grand nombre d'inclusions pour extrapoler les résultats
- Peu de patients sous inhibiteur de SGLT2 (non recommandé au début des inclusions)
- DFG peu altéré à l'inclusion

- Le suivi post-arrêt du traitement étant assez court, le risque de rebond de la protéinurie doit être réévalué à plus long terme (comme le budésotide...)
- L'effet positif sur la fonction rénale n'a pas été analysé statistiquement (comme l'ensemble des critères secondaires) et doit être confirmé sur la phase 3
- Un petit signal sur les infections respiratoires à surveiller
- Acceptabilité de perfusions mensuelles et prolongées pour un déclin lent du DFGe ?

Conclusion

Cet essai thérapeutique confirme le rôle physiopathologique d'APRIL dans la progression de la néphropathie à IgA. Le Sibeprenlimab à 4 mg et 8 mg/kg permet une réduction efficace du taux d'IgA déficientes en galactose, et surtout de la protéinurie à 12 mois de traitement, avec une efficacité dose-dépendante et persistante 4 mois après l'arrêt du traitement, chez les patients sans altération sévère de la fonction rénale et à haut risque de progression. Le profil de tolérance est excellent, et il existe probablement un effet positif aussi sur le déclin de la fonction rénale, à confirmer sur l'étude en phase 3.

Julien Dang et Alice Corthier pour la *commission de Néphrologie Clinique* de la SFNDT