

NEWSLETTER PREMIUM

REVISÃO NEFROPAPERS

Highlights Kidney Week Parte 1 - Nefropatia por IgA

Por: Gabriel Montezuma



Após mais um Congresso Americano de Nefrologia, dessa vez em San Diego, fica cada vez mais claro que estamos realmente só no começo da “era de ouro da Nefrologia”. Só para terem ideia, esse ano foram necessários 4 sessões voltadas para trabalhos relevantes na nefrologia, com pelo menos 8 publicações concomitantes nos melhores periódicos do mundo, com 4 no NEJM, 2 no JASN, 1 no Lancet, entre outras como JAMA, Nature, Kidney International...=O. São tantas as novidades que decidimos por dividir em 3 partes para ficar mais didático! Nessa primeira parte falaremos de NIgA, e em seguida falaremos um pouco sobre CAR-T cell na nefrite lúpica e do Pegcetacoplan na Membranoprolifetativa / Glomerulopatia por C3, além de novidades além de glomerulopatias, como semaglutida em não diabéticos, iSGLT2 na DRC V e banho alto de potássio + zircônio!! E escolheremos alguns para detalhar mais a posteriori!

Foco na Nefropatia por IgA

E não é que a versão draft de NIgA 2 meses de pois de publicada já está correndo sérios riscos de se tornar obsoleta! Dentre as maiores novidades do congresso esse ano, sem dúvidas temos a grande gama de novas drogas com resultados positivos para NIgA. Impressionante como passamos de corticoide +/- iECA/BRA para quase uma dezena de possibilidades futuras. Finalmente, considerando ser a glomerulopatia primária mais frequente no mundo!

Abordaremos as seguintes novidades:

- Iptacopan - inibidor de fator B do complemento
- Atacicept - bloqueador duplo da APRIL e do BAFF
- SC0062 - Bloqueador ultraseletivo da endotelina
- Atrasentan - Outro bloqueador da ET1

1. APPLAUSE TRIAL NEJM 2024 - Iptacopan

Iptacopan é um bloqueador do fator B, o qual é responsável na via alternativa do complemento por ajudar na formação da C3 convertase, que vai dar início na quebra do C3 e consequente geração dos demais componentes da cascata, como o C3a, C5a e o complexo de ataque a membrana.

Metodologia

Estudo randomizado, fase 3, multiétnico (34 países), onde os participantes após 3 meses de otimização de nefroproteção (14% com iSGLT2 e 98% com iECA/BRA, sendo 80% com dose > 50% da máxima) eram randomizados para receber ou placebo ou 200 mg VO de 12/12h de iptacopan.

Crítérios de inclusão:

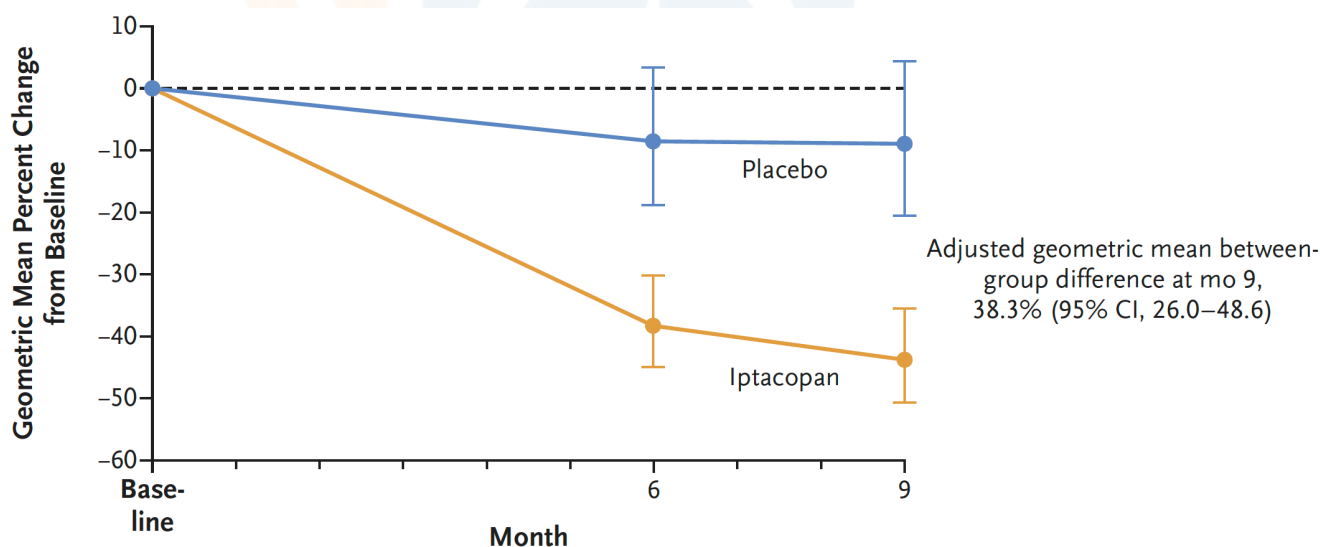
- P/C 24h > 1g/g + TFGe > 30 ml/min/1,73m² após nefroproteção
- Biópsia com < 5 anos se TFGe > 45 ml/min ou < 2 anos se < 30
- Vacinação para meningococo e pneumococo era obrigatória.
- Se prednisona > 7,5 mg/d ou outros imunossupressores, o desmame deveria ser feito em até 90 dias antes da randomização.

Desfecho primário: - Redução de P/C 24h em 9 meses

Resultados

Perfil da população: Grupos equiparáveis: - idade média 39 anos / 56% homens / 51% asiáticos / MESTC (M0 = 60%, E1 = 28%, S1 69%, T0 54%, C0 60%) / P/C 24h médio de 1,8 g/g / TFGe média de 62,7 ml/min e 28% com DRC IIIb / corticoide prévio: 29% e outros imunossupressores: 15%

Desfecho primário



No. of Patients

Placebo	125	112	106
Iptacopan	125	115	118

A queda da proteinúria foi consistente e estatisticamente significativa em todos os subgrupos, exceto MEST-C com M0. Avaliação da TFGe vai ser relatada em um segundo momento, mas 7 pacientes no grupo iptacopan e 16 no grupo placebo na análise de 9 meses haviam chegado no desfecho renal desfavorável (possivelmente queda de 50% de TFGe, morte por causa renal e início de diálise/Tx).

Quanto a segurança, não houve diferença em desfechos adversos em geral, em número de infecção ou de infecção grave. Sem mortes no período de 9 meses e 2 pacientes no grupo placebo iniciaram diálise.

Conclusão

O iptacopan mostrou-se seguro e eficaz em redução da proteinúria em 9 meses em paciente com NIgA primária, sendo inclusive autorizado ("accelerated approval") pelo FDA para tratamento de NIgA. A análise de 9 meses não incluiu dados sobre conservação de TFGe.

2. ORIGIN TRIAL JASN 2024 - Atacicept

Atacicept é proteína de fusão que age como um receptor solúvel que INIBE tanto o BAFF quanto da APRIL, que são dois membros da família TNF que estimula linfócitos B.

Metodologia

Estudo randomizado, fase 2b, placebo-controlado até as 36 semanas, com artigo previamente publicado. Esse atual reflete resultados de 96 semanas de acompanhamento (a partir das 36 semanas passou a tratar-se de estudo aberto - open label), com os grupos placebo e atacicept sendo ambos alocados no grupo atacicept 150 mg (até 36 semanas poderia ser 25 ou 75 mg ou placebo), 1x/semana, SC.

Critérios de inclusão:

- P/C 24h > 0,75 g/g + TFG_e > 30 ml/min/1,73m² após nefroproteção por 12 semanas.
- Biópsia com < 10 anos.
- Sem GNRP, síndrome nefrótica ou NlgA secundária.

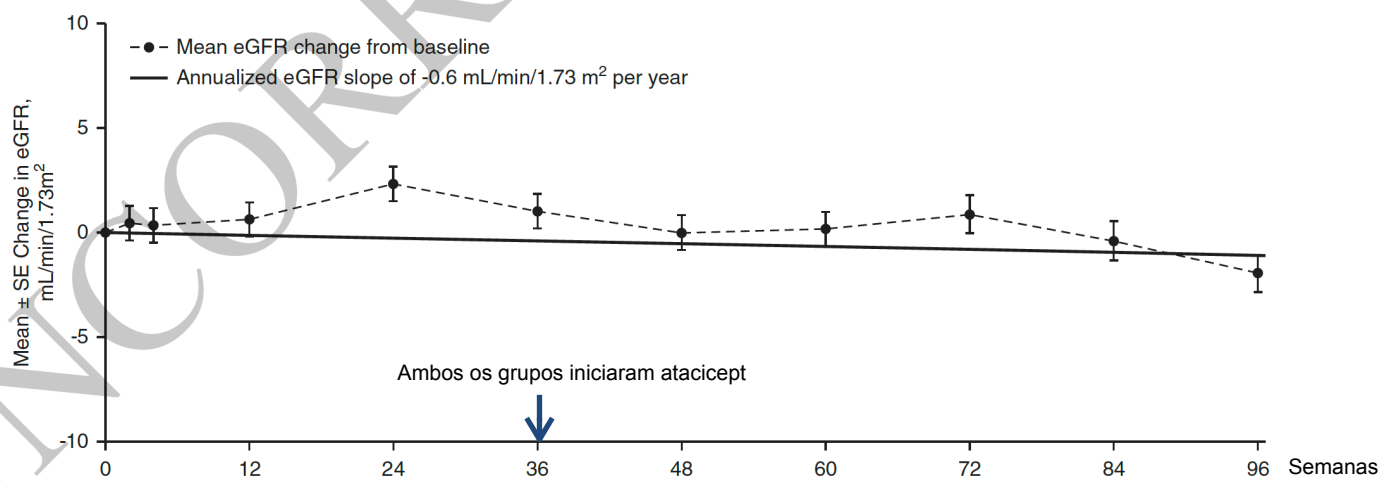
Desfechos:

- Nível de IgA deficiente de galactose (Gd-IgA1).
- Melhora de Hematúria e P/C 24h.
- Melhora de TFG_e.

Resultados

Perfil da população: Grupos equiparáveis: - idade média 37 anos / 59% homens / 45% asiáticos / MESTC (M0 = 60%, E1 = 28%, S1 69%, T0 54%, C0 60%) / P/C 24h médio de 1,8 g/g / TFG_e média de 62,6 ml/min e 27% com DRC IIIb

Também houve redução de Gd-IgA1 de 66%, a prevalência de hematúria reduziu 75% e a proteinúria em 52%. Quanto a segurança, a taxa de infecções manteve-se em 39%, similar ao placebo e aos grupos atacicept até 36 semanas.



Conclusão

A modulação de células B com atacicept resultou em redução de Gd-IgA1, hematúria e proteinúria. Mantendo perda de TFG_e semelhante a da população saudável em 96 semanas, justificando o início de tudo fase 3 com a medicação com objetivo de avaliar segurança e eficácia como droga modificadora de doença a longo prazo.

3. ALIGN TRIAL NEJM 2024 - Atrasentan

Atrasentan é um inibidor seletivo do receptor A da endotelina 1. E tem estudos anteriores com DM mostrando redução de desfechos renais e com NlgA (12 semanas), mostrando redução de proteinúria.

Metodologia

Estudo randomizado, fase 3, em 20 países, placebo-controlado, onde os grupos foram randomizados para receber atrasentan 0,75 mg/d VO ou placebo, por 36 semanas.

Crítérios de inclusão:

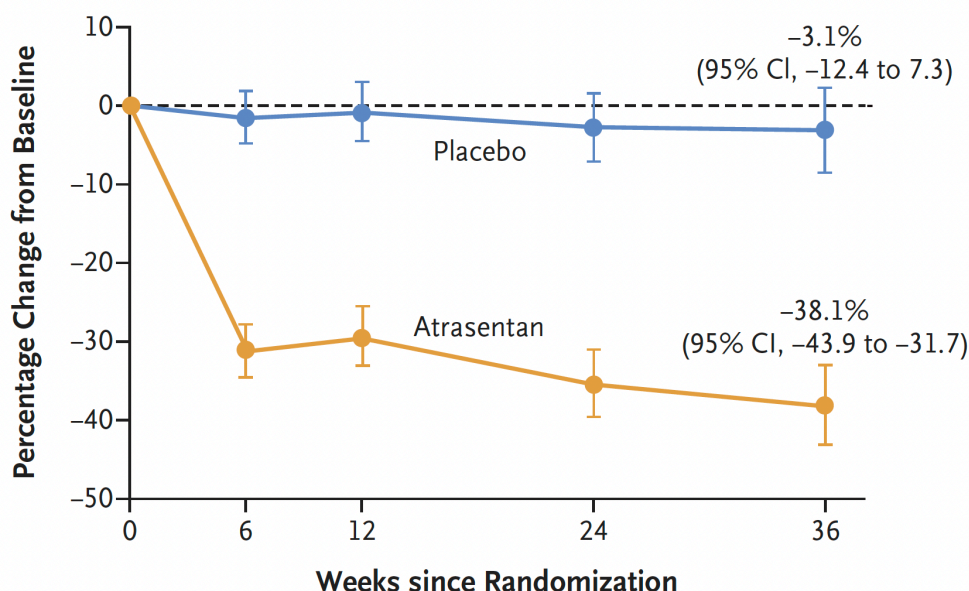
- P/C 24h > 1,0 g/g + TFG_e > 30 ml/min/1,73m² após iECA/BRA.
- Excluídos se NlgA secundária, IC e uso de iSGLT2 (análise a parte).

Desfechos:

- P/C 24h em 36 semanas, com e sem iSGLT2 (análise exploratória).

Resultados

Perfil da população: Grupos equiparáveis: - idade média 44 anos / 59% homens / 55% asiáticos / P/C 24h mediana de 1,4 g/g / TFG_e média de 58,9 ml/min e 40% com DRC IIIb



No. of Patients

Placebo	132	129	130	126	114
Atrasentan	132	129	125	125	124

A análise com iSGLT2 com 29 pacientes mostrou resultados semelhantes.
Não houve diferença em efeitos adversos como edema, valores de BNP, peso e PA.

Conclusão

A modulação de células B com atacicept resultou em redução de Gd-IgA1, hematúria e proteinúria. Mantendo perda de TFG_e semelhante a da população saudável em 96 semanas, justificando o início de tudo fase 3 com a medicação com objetivo de avaliar segurança e eficácia como droga modificadora de doença a longo prazo.

O SC0062 é outro inibidor mais seletivo do receptor A da endotelina 1 (comparado a atrasentan e sparsentan por exemplo - o que diminuiria em teoria efeitos associados a retenção salina), que no estudo em questão também foi testado contra NlgA.

Metodologia

Estudo randomizado, fase 2, em 46 centros na China, placebo-controlado, onde os grupos foram randomizados para receber SC0062 5, 10, 20 mg ou placebo (1:1:1:1) por 12 a 24 semanas.

Critérios de inclusão:

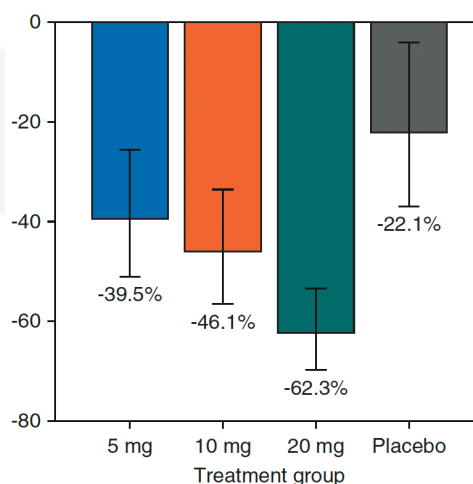
- P/C 24h > 0,75, g/g ou Pt24h > 1,0g + TFGe > 30 ml/min/1,73m² após 12 semanas de iECA/BRA. Poderia usar iSGLT2 se dose estável a > 8 semanas
- Excluídos se síndrome nefrótica, imunossupressor por 2 semanas em 3 meses, Insuficiência cardíaca.

Desfecho primário: - P/C 24h em 12 semanas.

Resultados

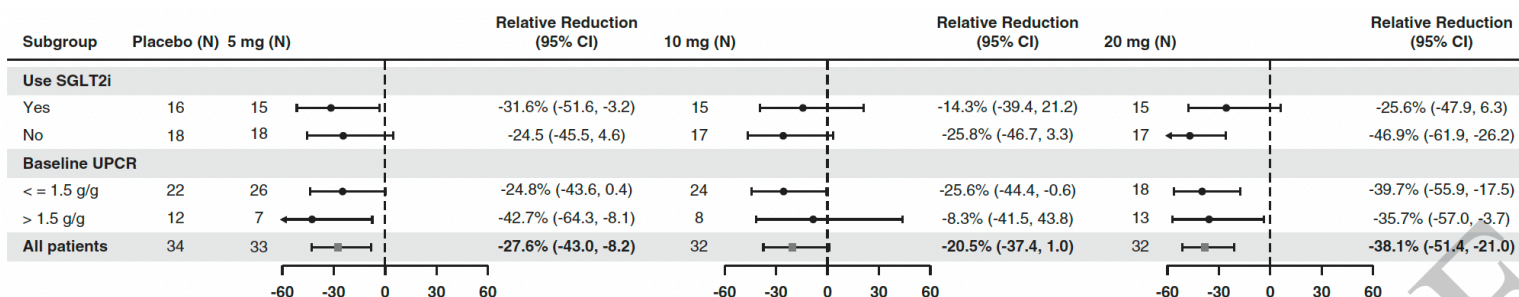
Perfil da população: Grupos equiparáveis: - idade média 43 anos / P/C 24h mediana de 1,2 g/g / TFGe média de 72 ml/min e 47% usando iSGLT2

Queda percentual da P/C 24h em 24 semanas.



Não houve benefício em TFGe em 24 semanas, com queda média de 4 ml/min/1,73m²

Não houve diferença em efeitos adversos como edema, infecções, valores de BNP, peso e PA. Anemia e IVAS foram numericamente mais frequentes nas doses mais altas.



Conclusão

O SC0062 foi capaz de reduzir a proteinúria de forma significativa por cima de iECA/BRA otimizados na NlgA em 12 a 24 semanas, com bom perfil de segurança, justificando estudo randomizado maior para melhor avaliação de eficácia em desfechos duros como curva de TFGe.



Referências Bibliográficas

1. Perkovic V, Barratt J, Rovin B, et al. Alternative Complement Pathway Inhibition with Iptacopan in IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. Published online October 25, 2024. doi:10.1056/NEJMoa2410316
2. Heerspink HJL, Jardine M, Kohan DE, et al. Atrasentan in Patients with IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. Published online October 25, 2024. doi:10.1056/NEJMoa2409415
3. Barratt J, Barbour S, Brenner R, et al. Long-Term Results from an Open-Label Extension Study of Atacicept for the Treatment of IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. Published online October 26, 2024. doi:10.1681/ASN.00000000541
4. Heerspink HJL, Du X, Xu Y, et al. The Selective Endothelin Receptor Antagonist SC0062 in IgA Nephropathy: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol*. Published online October 26, 2024. doi:10.1681/ASN.00000000538