











# Global Trials Focus

April - May 2024

Das ISN-ACT (Advanced Clinical Trial) Team präsentiert die Zusammenfassung der randomisierten nephrologischen Studien von März bis April. Die Arbeiten werden nicht nur nach ihrem Impact ausgewählt, sondern auch insofern, um eine Diversität an Studien aus der weltweiten nephrologischen Community demonstrieren zu können. Jede Studie wird in diesem Zusammenhang kritisch überprüft und nach ihrem Risiko eines Bias beurteilt. Wir hoffen, damit eine Verbesserung in der Studienqualität anzutreiben und größeres Engagement zur Mitarbeit an Studien zu fördern.

## Schlüssel zur Bewertung des Biasrisikos

-  Zufällige Zuteilung in Gruppen
-  Geheimhaltung der Gruppenaufteilung
-  Verblindung von Teilnehmern/Personal
-  Verblindung der Ergebnisbeurteilung
-  Vollständige Ergebnisdaten
-  Vollständiger Ergebnisbericht
-  Keine weiteren Bias vorhanden

- Hohes Risiko 
- Unklar/nicht erwähnt 
- Geringes Risiko 

Stimmst du mit unserer Studie des Monats überein? Sag uns was du denkst!

@ISNeducation 

Du willst deine eigene Studie gestalten?

**ISN-ACT Clinical Trials Toolkit**

[www.theisn.org/isn-act-toolkit](http://www.theisn.org/isn-act-toolkit)

Du möchtest deine eigenen Reviews schreiben?

**Werde Teil des GTF Teams.**

Kontaktiere uns unter [research@theisn.org](mailto:research@theisn.org)

ISN Academy: [Glomerular Diseases](#)

## Cemdisiran for complement-mediated inflammation in IgA nephropathy: A new therapy?

### Phase 2 Trial of Cemdisiran in Adult Patients with IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial

[Barratt, J et al., Clin J Am Soc Nephrol 2024/ Apr 1;19\(4\):452-462.](#)



Review von Megan Borkum

Übersetzung durch Sara Helena Ksiazek



**Zusammenfassung:** Cemdisiran ist ein „small interfering“ RNA-Molekül, welches durch Inhibierung der C5 Produktion in der Leber die Aktivierung des terminalen Komplementwegs hemmt und damit auch die daraus resultierende Inflammation und Gewebsschädigung verringert. In dieser 36-wöchigen, doppel-verblindeten Phase II Studie wurde Cemdisiran (600mg alle 4 Wochen subkutan verabreicht) mit Placebo in PatientInnen mit bioptisch gesicherter IgA Nephropathie (IgAN) verglichen. Hierfür wurden 31 erwachsene PatientInnen unter einer stabilen Renin-Angiotensin-Aldosetron-Inhibitor Therapie (ACEi oder ARB für > 3 Monate), ohne rezenter Steroideinnahme oder Immunsuppression, einer eGFR  $\geq 30$ ml/min/1.73m<sup>2</sup> und Proteinurie von  $\geq 1$ g/d, im Verhältnis von 2:1 randomisiert (Cemdisiran n=22, Placebo n= 9). Beide Arme (Cemdisiran vs. Placebo) waren hinsichtlich der demografischen Ausgangsdaten und Krankheitsmerkmale vergleichbar, einschließlich dem Durchschnittsalter (41 vs. 38 Jahre), mittlerer eGFR (68 vs. 47ml/min/1.73m<sup>2</sup>, mittlerem 24h-Harn Protein-Kreatinin-Quotient (uPCR) (2.0 vs. 1.6 g/g) und MEST-C Score. Die meisten PatientInnen waren männlich und asiatischer Abstammung. Der Blutdruck war gut kontrolliert in den Behandlungsgruppen. Am Ende der 32. Woche, konnte der primäre Endpunkt einer Veränderung der 24h-uPCR zum Ausgangswert in der Gruppe mit Cemdisiran im Vergleich zu Placebo mit einer mittleren Reduktion von 37.4% (90% CI: -61.0, 0.5) erreicht werden. Die Veränderung des 24h Gesamtproteins im Harn von Ausgangswert zur 32. Woche, ein sekundärer Endpunkt, wies eine mittlere Reduktion von 36.2% (90% CI: -61.6, 6.0) auf. Darüber hinaus erreichten 22.7% der mit Cemdisiran behandelten Patienten (im Vergleich zu 0% in der Placebo Gruppe) eine  $\geq 50$ % Reduktion des 24h Harn-Proteins in Woche 32. Die Daten der Spontanurinproben waren ebenfalls übereinstimmend mit den 24h uPCR Daten, welche einen initialen Therapieeffekt in Woche 8 aufwiesen, der im weiteren Verlauf erhalten blieb. Diesem Effekt ist eine Verringerung der C5 Spiegel in Woche 4 vorausgegangen (was eine Reduktion der glomerulären Komplementaktivierung suggeriert). Die Medikation wies

ein akzeptables Sicherheitsprofil auf, ohne dem Nachweis von Infektionen mit eingekapselten Organismen. Unerwünschte Ereignisse in der Cemdisiran Gruppe beinhalteten Reaktionen der Injektionsstelle (41% vs. 22% in Placebo), welche meist leicht und vorübergehend waren, sowie leichte nicht therapiebedingte periphere Ödeme (14% vs. 11% in Placebo). Keine der berichteten Nebenwirkungen führten zum Behandlungs- oder Studienabbruch.

**Kommentar:** Die IgAN bleibt die weltweit häufigste Ursache einer primären Glomerulopathie. Neue Entwicklungen im Verständnis der Pathogenese der IgAN resultierten in mehreren klinischen Studien die auf krankheitsspezifische Wege abzielen, um Nierenversagen zu verhindern aber gleichzeitig auch systemische Nebenwirkungen zu minimieren. Dieser mehrgleisige Behandlungsansatz beinhaltet: die Reduktion pathogener IgA Produktion, die Linderung der Konsequenzen des laufenden Nephron-Verlusts, die rechtzeitige Reduktion von glomerulärer Inflammation sowie die Unterbindung von pro-fibrotischen Signalen. Kein einzelnes Medikament kann all diese Ziele gleichzeitig erreichen allerdings wächst das Arsenal an therapeutischen Strategien stetig. Die hier beschriebenen vielversprechenden Daten unterstützen die weitere Bewertung von Cemdisiran als einen potentiellen Inflammations-reduzierenden Komplementweg-Inhibitor in der Therapie der IgAN. Dennoch gehören zu den Limitationen der Studie die geringe Fallzahl und kurze Behandlungsdauer, welche bei der Interpretation der Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit berücksichtigt werden sollten. Es ist bisher unklar ob eine Phase III Studie zu Cemdisiran bei IgAN geplant ist.

---

*Herausgegeben von Neeru Agarwal, Megan Borkum, Michele Provenzano und Anastasiia Zykova*