



Global Trials Focus

Aprile - Maggio 2024

Il team di ISN-ACT (Advancing Clinical Trials) presenta questo round up mensile di studi randomizzati in nefrologia. Gli studi non sono selezionati solo per impatto, ma anche per dimostrare la diversità della ricerca prodotta dalla comunità globale nefrologica. Ogni studio è esaminato in un contesto e presenta un rischio di valutazione dei bias. Speriamo di migliorare la qualità degli studi e promuovere un maggiore coinvolgimento nell'attività di ricerca.

Key to risk of bias assessment

-  Random sequence generation
-  Allocation concealment
-  Blinding of participants/personnel
-  Blinding of outcome assessment
-  Complete outcome data
-  Complete outcome reporting
-  No other sources of bias

High risk 

Uncertain risk / not stated 

Low risk 

Sei d'accordo con il nostro studio del mese? Dicci cosa ne pensi!@ISNeducation 

Vuoi condurre un tuo studio?

ISN-ACT Clinical Trials Toolkit

www.theisn.org/isn-act-toolkit

Ti piacerebbe scrivere le tue revisioni?

Unisciti al team GTF.

Contattaci al research@theisn.org

ISN Academy: [Glomerular Diseases](#)

Cemdisiran per la nefropatia IgA complemento-mediata: una nuova terapia?

Studio di fase 2 per Cemdisiran in pazienti adulti con nefropatia IgA mediata: uno studio randomizzato e controllato

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



Rivisto da Megan Borkum

Sommario: Cemdisiran è una piccola molecola RNA interferente che blocca il pathway di attivazione del complemento e di conseguenza dell' infiammazione e danno tissutale, tramite la soppressione della produzione del C5 a livello epatico. Questo studio di fase 2, della durata di 36 settimane, in doppio cieco, ha confrontato cemdisiran (600mg somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane) al placebo in pazienti con nefropatia IgA mediata primaria confermata alla biopsia (IgAN). 31 partecipanti adulti in terapia con dose stabile di inibitore del sistema renina-angiotensina (ACEi o ARB per >3 mesi), senza recente uso di steroidi o altra terapia immunosoppressiva, un eGFR ≥ 30 ml/min/1.73m² e una proteinuria ≥ 1 g/giorno, sono stati randomizzati in rapporto 2:1 (cemdisiran, n= 22 vs placebo, n = 9). Entrambi i bracci (cemdisiran vs placebo) erano simili al baseline in termini demografici e per le caratteristiche della malattia, includendo l'età media (41 vs 38 years), eGFR mediano (68 vs. 47ml/min/1.73m²), media del rapporto proteinuria/creatinina delle 24-ore (UPCR) (2.0 vs. 1.6g/g) e MEST-C score. La maggior parte dei pazienti erano maschi e asiatici. La pressione arteriosa era ben controllata tra i gruppi trattati. Alla fine della 32esima settimana, l'endpoint primario, cioè il cambiamento dal basale delle UPCR delle 24 ore nei partecipanti trattati con cemdisiran in confronto con placebo era ridotto in media di 37.4% (90% CI: -61.0, 0.5). Il cambiamento dal basale alle 32 settimane nella proteinuria totale delle 24 ore, endpoint secondario, era una riduzione in media di 36.2% (90% CI: -61.6, 6.0). Inoltre, il 22.7% di quelli trattati con cemdisiran (vs 0% con placebo) ha raggiunto una riduzione $\geq 50\%$ nella proteinuria delle 24 ore alla 32esima settimana. I dati sul campione spot di urina sono stati anche consistenti per quanto riguarda UPCR nelle 24 ore, con un effetto dimostrato all'inizio del trattamento già a 8 settimane che si mantiene nel tempo. Questo era preceduto dalla riduzione ematica del livello di C5 che è iniziata alla 4 settimana (che suggerisce una riduzione nell'attivazione del complemento a livello glomerulare). Il farmaco ha dimostrato un profilo di sicurezza accettabile, incluso per le infezioni con microrganismi capsulati. Eventi avversi del braccio trattato con cemsidiran hanno incluso reazioni al sito di iniezione (41% vs 22% in placebo), che era nella maggior parte dei casi lieve e transitorio, lieve edema periferico non terapia correlato (14% vs 11% in placebo). Non sono stati registrati eventi avversi severi o discontinuazione dello studio.

Commento: IgAN rimane la causa più comune di glomerulopatia primaria nel mondo. Nuovi sviluppi nella comprensione della patogenesi della IgAN hanno portato allo sviluppo di multipli trials clinici con target pathways malattia-specifici per prevenire il danno renale o minimizzare gli effetti sistemici delle terapie. Questo approccio terapeutico include: riduzione della produzione patologica delle IgA, mitigare le conseguenze della perdita dei nefroni, una rapida riduzione dell' infiammazione glomerulare e blocco dei segnali profibrotici. Nessun singolo farmaco può raggiungere tutti questi obiettivi, tuttavia, l'armamentario delle strategie terapeutiche disponibili è in rapida evoluzione. Questi dati promettenti supportano un'ulteriore valutazione del cemdisiran come potenziale inibitore della via del complemento che riduce l'infiammazione nell'IgAN. Tuttavia, le limitazioni di questo studio includono il piccolo numero di partecipanti e la breve durata del trattamento, che dovrebbero essere considerati quando si interpretano i dati di sicurezza e gli endpoint di efficacia. Non è chiaro se sia previsto uno studio di fase III sul cemdisiran nella IgAN.

Edito da Neeru Agarwal, Megan Borkum, Michele Provenzano, e Anastasiia Zykova