











Global Trials Focus

October-November 2023

The ISN-ACT (Advancing Clinical Trials) team presents the October-November 2023 round up of randomized trials in nephrology. Trials are selected not just for impact, but also to showcase the diversity of research produced by the global nephrology community. Each trial is reviewed in context and has a risk of bias assessment. We hope to drive improvement in trial quality and promote greater engagement in trial activity.

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 

Do you agree with our trial of the month? Tell us what you think!

@ISNeducation 

Want to run your own trial?
ISN-ACT Clinical Trials Toolkit
www.theisn.org/isn-act-toolkit

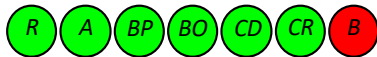
Would you like to write your own reviews?
Join the GTF team.
Contact us at research@theisn.org

ISN Academy: [Enfermedades Glomerulares](#)

ENVISION-ing un nuevo camino a seguir en la nefropatía por IgA

Un ensayo de fase 2 de sibeprenlimab en pacientes con nefropatía por IgA

[Mathur et al, N Engl J Med \(2023\).](#)



Reviewed by Daniel V O'Hara

Resumen: La nefropatía por IgA es una enfermedad autoinmune en la que hay una sobreproducción de anticuerpos IgA1 deficientes en galactosa que forman complejos con autoanticuerpos IgG y se depositan en el mesangio renal, lo que provoca una lesión glomerular. La producción de IgA está regulada en parte por un ligando inductor de proliferación (APRIL). El anticuerpo monoclonal humanizado, sibeprenlimab, está diseñado para bloquear la actividad de APRIL, atenuando así potencialmente la actividad de la nefropatía por IgA. En este estudio de fase 2, se incluyeron 155 adultos con nefropatía por IgA confirmada por biopsia con eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² y $\geq 0,75$ g de proteína por gramo de creatinina al día (o ≥ 1 g de proteinuria al día) a pesar de la dosis máxima tolerada de un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina o un bloqueador del receptor de angiotensina durante al menos 3 meses para evaluar la eficacia y seguridad de diferentes dosis de sibeprenlimab. Se excluyeron los individuos con síndrome nefrótico o aquellos que recibían inmunosupresión sistémica, al igual que aquellos con $>50\%$ de fibrosis tubulointersticial o semilunas en $>25\%$ de los glomérulos. Los participantes (mediana de edad 39 años, 57 % hombres, 74 % asiáticos) fueron asignados aleatoriamente a placebo o sibeprenlimab en dosis 1:1:1 de 2, 4 u 8 mg por kg de peso corporal, administrados en infusiones mensuales durante 12 meses. Al final de los 12 meses, la relación proteína/creatinina en orina de 24 horas (uPCR) mostró una relación de reducción media geométrica de $20,0 \pm 12,6\%$ con placebo, mientras que hubo una tendencia beneficiosa dependiente de la dosis estadísticamente significativa en esta relación de $47,2 \pm 8,2\%$, $58,8 \pm 6,1\%$ y $62,0 \pm 5,7\%$ con sibeprenlimab a 2, 4 y 8 mg/kg, respectivamente ($p < 0,001$ para el efecto lineal del tratamiento). El cambio medio de mínimos cuadrados (\pm SE) en la TFGe desde el inicio fue $-7,4 \pm 1,8$ ml/min/1,73 m² con placebo, y $-2,7 \pm 1,8$, $0,2 \pm 1,7$ y $-1,5 \pm 1,8$ ml/min/1,73 m² con las dosis de sibeprenlimab de 2, 4 y 8 mg/kg, respectivamente. No hubo señales de seguridad preocupantes, incluidas infecciones o linfopenia, entre los grupos de placebo o sibeprenlimab combinados.

Comentario: La nefropatía por IgA es la forma más común de glomerulonefritis en todo el mundo y se asocia con una progresión significativa hacia insuficiencia renal a pesar de los estándares de tratamiento actuales. El estudio ENVISION sugiere que sibeprenlimab puede proporcionar una nueva y potente opción de tratamiento, particularmente en dosis de 4 mg/kg y 8 mg/kg, que han demostrado una estabilización de la TFGe y una mayor reducción de la uPCR en comparación con el placebo, con beneficios sostenidos en la proteinuria incluso tras 5 meses



después de la interrupción. Los resultados de este ensayo de fase 2 deben interpretarse con cautela, particularmente porque hubo algunos desequilibrios en las características iniciales que pueden haber predispuesto a quienes recibieron placebo a un mayor riesgo de progresión, incluido un porcentaje medio más alto de semilunas y un tiempo más prolongado desde la biopsia renal diagnóstica. Además, los del grupo de placebo tenían una mayor proporción de mujeres y eran relativamente más jóvenes que los pacientes de los grupos de sibeprenlimab, y el impacto de esto en la progresión de la nefropatía por IgA es incierto. Se esperarán con impaciencia más resultados de eficacia y seguridad del ensayo de fase 3 en curso (NCT05248646).

Edited by Daniel O'Hara, Michele Provenzano, Neeru Agarwal and Anastasiia Zykova