











Global Trials Focus

Diciembre 2023 - Enero 2024

The ISN-ACT (Advancing Clinical Trials) team presents the December 2023-January 2024 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](#)

Esparsentan disminuyó la proteinuria, pero no afectó la TFGe en comparación con irbesartán en GSFyS: datos del ensayo DUPLEX

Esparsentan versus Irbesartan en la glomeruloesclerosis focal y segmentaria

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



Reviewed by Anastasiia Zykova

Resumen: El estudio DUPLEX es un ensayo multicéntrico doble ciego fase 3 que comparó la eficacia de esparsentan, un antagonista dual del receptor de endotelina-angiotensina, con un control activo, irbesartán, en pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria comprobada por biopsia. Un total de 371 participantes fueron asignados al azar a esparsentan (n = 184; dosis objetivo, 800 mg/día) e irbesartán (n = 187; dosis objetivo, 300 mg/día) hasta por 108 semanas. El desenlace principal de eficacia fue la pendiente de reducción total de la TFGe (día 1 a la semana 108) el cual no fue estadísticamente significativo entre los dos grupos (diferencia entre grupos de 0,3 ml/min/1,73 m² por año; intervalo de confianza [IC] del 95 %, -1,7 a 2,4; P = 0,75). De manera similar, la pendiente de reducción crónica de la TFGe (semana 6-108) no fue significativa (diferencia entre grupos de 0,9 ml/min/1,73 m² por año; IC del 95 %, -1,3 a 3,0; P = 0,42). Sin embargo, a las 36 semanas, el tratamiento con esparsentan resultó en una mayor reducción de la proteinuria que con irbesartán, y esto se mantuvo durante 108 semanas. A las 108 semanas, la reducción media geométrica de mínimos cuadrados en la relación proteína-creatinina en orina fue del 50% (IC del 95%, 40,8 a 57,7) con esparsentan y del 32,3% (IC del 95%, 20,2 a 42,6) con irbesartán. También hubo una mayor incidencia de remisión parcial (37,5% frente a 22,6%) y remisión completa (18,5% frente a 7,5%) en la proteinuria con esparsentan que con irbesartán. En términos de seguridad, la tasa de eventos adversos graves relacionados con el tratamiento fue similar entre los dos grupos (37,0% en el grupo de esparsentan y 43,9% en el grupo de irbesartan). Aunque hubo más episodios de hiperpotasemia (16,8% frente a 10,7%) e hipotensión (17,9% frente a 11,2%) en el grupo de esparsentan, no hubo un mayor riesgo de edema periférico (19,6% frente a 21,9%).

Comentario: La GSFyS es un trastorno renal poco frecuente cuyo tratamiento es difícil, ya que existen opciones limitadas de tratamiento y, a pesar de este, muchos pacientes progresan hasta sufrir insuficiencia renal. Se debe felicitar a los autores por realizar el ensayo clínico sobre GSFyS más grande hasta la fecha, lo que demuestra que la generación de evidencia es factible incluso en enfermedades poco frecuentes. Esparsentan parecía una opción de tratamiento prometedora en la GSFyS basada en la reducción significativa de la proteinuria en el [ensayo DUET](#) y los efectos beneficiosos antiproteínúricos y de preservación de la función renal en el tratamiento de la nefropatía por

IgA en el [estudio PROTECT](#). Sin embargo, esparsesentan no logró reducir significativamente la pendiente de reducción total o crónica de la TFGe en personas con GSFyS durante dos años en el ensayo DUPLEX. Los resultados negativos se produjeron a pesar de que este estudio fue más grande que el estudio de nefropatía por IgA y a pesar del reclutamiento de una población de alto riesgo que perdió 5,7 ml/min/1,73 m²/año (IC del 95 %: -7,2 a -4,3) en la pendiente de reducción total de la TFGe en el grupo de irbesartán. La población del estudio también fue heterogénea en cuanto a algunos factores clínicos conocidos de mal pronóstico: el 20 % tenía una variante genética asociada a la GSFyS y el 26 % estaba en terapia inmunosupresora concomitante durante el ensayo. Sigue siendo posible que pueda haber un beneficio menor que el que el estudio pretendía encontrar, o un beneficio mayor para un subgrupo. El ensayo de extensión abierto buscará si un seguimiento más prolongado revela una respuesta tardía. Sin embargo, por ahora, la ausencia de una diferencia estadísticamente significativa en la pendiente de reducción total de la TFGe en presencia de disminuciones en la proteinuria al final del seguimiento es decepcionante.

Editado por Neeru Agarwal, Megan Borkum, Michele Provenzano, y Anastasiia Zykova