



Global Trials Focus

Febbraio-Marzo 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

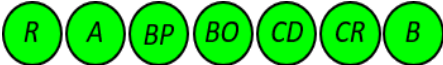
Ti piacerebbe scrivere le tue revisioni? **Unisciti al team GTF.**

Contattaci al research@theisn.org

ISN Academy: [Chronic Kidney Disease](#)

Parte del corredo dello strumentario di CKD? Nuovo inibitore della sintesi dell'aldosterone, BI 690517, riduzione dell'albuminuria in monosomministrazione e con empagliflozin, insieme all'inibizione di RAS Efficacia e sicurezza dell'inibizione dell'aldosterone sintesi con e senza empagliflozin per la malattia renale cronica: uno studio randomizzato e controllato di fase 2

[Tuttle, K.R et al., Lancet \(2024\).; 403:379-390.](#)



Riassunto da Neeru Agarwal

Summary: BI 690517 è un inibitore potente ed altamente selettivo della sintesi dell'aldosterone che riduce direttamente la produzione dell'aldosterone, rallentando potenzialmente la progressione della malattia renale cronica (CKD) diminuendo l'infiammazione del rene e la fibrosi. Questo studio di fase 2, controllato con placebo, in doppio cieco, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di varie dosi orali di BI 690517 in monosomministrazione o combinato con empagliflozin, un sodio-glucosio cotransporter 2 inibitore (SGLT-2i), nei partecipanti con CKD (eGFR 30-90ml/ min/ 1.73m²) indipendentemente dallo stato del diabete e con un rapporto tra albumina urinaria e creatinina (uACR) tra 200-5000 mg/ g e potassio sierico 4,8 mmol/ L, che erano in terapia stabile con inibitore del sistema renina-angiotensina (RAASi). I partecipanti sono stati inizialmente randomizzati (n = 714, 1:1,) a 10mg di empagliflozin o placebo per 8 settimane, seguiti da una seconda randomizzazione (n = 586, 1:1:1:1,) per 14 settimane con BI 690517 a dosi 3mg, 10mg o 20mg al giorno, o placebo. La variazione in percentuale della uACR, valutata nella prima mattinata, dalla linea di base (seconda randomizzazione) alla fine del trattamento alla settimana 14 era -3% (95% CI -19 a 17) con placebo, -22% (-36 a -7) con BI 690517 3 mg, -39% (-50 a -26) con BI 690517 10 mg, e -37% (-49 a -22) con BI 690517 20 mg monoterapia. Simili riduzioni di uACR sono state osservate quando BI 690517 è stato aggiunto a empagliflozin (-11%, -19%, -46% e -40% per placebo, 3mg, 10mg e 20mg BI 690517, rispettivamente). Da notare che tra i partecipanti che hanno ricevuto la dose di BI 690517 a 10mg, il 51% ha ottenuto una riduzione di uACR del 30% sulla monoterapia (OR vs. placebo 6.09; 95% CI 2.64-14.08) e il 70% ha ottenuto questa riduzione con empagliflozin aggiunto a BI 690517 (OR vs. placebo 8.42; 3.73-19.02). In termini di sicurezza, BI 690517 aveva un profilo di sicurezza accettabile. Sebbene ci fosse un aumento dose-dipendente in iperkalaemia se confrontato col placebo, la maggior parte dei casi non hanno richiesto l'intervento medico o l'interruzione del farmaco e questo aumento è stato ridotto in presenza di empagliflozin.

Commento: L'attuale scenario di trattamento per rallentare la progressione di CKD include l'uso di RAASi e SGLT-2i. Inoltre, i nuovi antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi non steroidei (nsMRAs) hanno dimostrato di fornire ulteriore protezione cardiaca e renale negli individui con malattia renale diabetica. BI 690517 ha un meccanismo

d'azione diverso da RAASi e nsMRAs, in quanto abbassa direttamente la produzione di aldosterone. In questo contesto, questo studio mostra unicamente il beneficio additivo della terapia combinata in CKD inizialmente avendo un periodo di rodaggio e randomizzando gli individui a SGLT-2i oltre a RAASi. Lo studio poi dimostra le riduzioni, clinicamente placebo-corrette, della microalbuminuria fino a 37-40% col trattamento con BI 690517 alla dose-risposta, che si considera a 10mg, senza tenere conto dell'uso di empagliflozin. Questo studio è tuttavia limitato dal suo breve follow-up di sole 14 settimane, che può limitare la comprensione della sicurezza di questo nuovo farmaco, e anche dalla popolazione in studio, prevalentemente costituita da bianchi e maschi, e dall'esclusione dei pazienti che erano ammissibili per MRA, limitando la sua generalizzazione. Tuttavia, questo farmaco merita ulteriori studi in un ampio studio di fase 3 per valutare i benefici a lungo termine del rene e del cuore, e gli studi comparativi di efficacia che confrontano nsMRAs con gli inibitori della sintesi dell'aldosterone in CKD potrebbero fornire la migliore guida su quando iniziare tali trattamenti.

A cura di Neeru Agarwal, Megan Borkum, Michele Provenzano e Anastasiia Zykova