











# Global Trials Focus

Abril - Mayo 2024

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

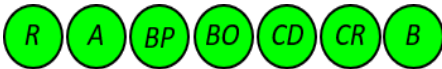
Would you like to write your own reviews?  
**Join the GTF team.**  
Contact us at [research@theisn.org](mailto:research@theisn.org)

ISN Academy: [Enfermedades Glomerulares](#)

## Cemdisiran para la inflamación mediada por complemento en la nefropatía por IgA: ¿una nueva terapia?

Ensayo de fase 2 de cemdisiran en pacientes adultos con nefropatía por IgA: ensayo controlado aleatorio

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



Reviewed Megan Borkum

**Resumen:** Cemdisiran es una pequeña molécula de ARN de interferencia que bloquea la activación de la vía terminal del complemento y, como resultado, reduce la inflamación y la lesión tisular al suprimir la producción de C5 en el hígado. Este estudio doble ciego de fase 2, con una duración de 36 semanas, comparó cemdisiran (600 mg administrados por vía subcutánea cada 4 semanas) con placebo en pacientes con nefropatía primaria por IgA (NlGA) confirmada mediante biopsia. Se incluyeron 31 participantes adultos que estaban recibiendo una dosis estable de inhibidores del sistema renina-angiotensina (IECA o ARA II durante más de 3 meses), sin haber recibido esteroides recientemente ni otros tipos de inmunosupresión, con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe)  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y una proteinuria  $\geq 1$  g/día. Los participantes fueron asignados al azar en una proporción de 2:1 (cemdisiran, n= 22 versus placebo, n = 9). Ambos grupos (cemdisiran versus placebo) eran comparables en cuanto a los datos demográficos iniciales y las características de la enfermedad, incluida una edad media similar (41 frente a 38 años), una mediana de TFGe (68 frente a 47 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), una media de proteinuria urinaria de 24 horas para el índice de creatinina (UPCR) (2,0 frente a 1,6 g/g) y la puntuación MEST-C. La mayoría de los pacientes eran hombres y asiáticos. La presión arterial estaba bien controlada en ambos grupos de tratamiento. Al final de la semana 32, el criterio de valoración principal, el cambio desde el valor inicial en la UPCR de 24 horas en los participantes tratados con cemdisiran en comparación con placebo, mostró una reducción media del 37,4 % (intervalo de confianza del 90 %: -61,0, 0,5). El cambio desde el inicio hasta la semana 32 en la proteína total en orina de 24 horas, un criterio de valoración secundario, mostró una reducción media del 36,2 % (intervalo de confianza del 90 %: -61,6, 6,0). Además, el 22,7 % de los pacientes tratados con cemdisiran (en comparación con el 0 % con placebo) lograron una reducción  $\geq 50$  % de las proteínas en orina de 24 horas en la semana 32. Los datos de orina puntual también fueron consistentes con los datos de UPCR de 24 horas, mostrando un efecto inicial del tratamiento que se mantuvo en el tiempo, evidenciado desde la semana 8. Esto precedió a una reducción en el nivel sérico de C5 que comenzó en la semana 4, sugiriendo una reducción en la activación del complemento glomerular. El fármaco presentó un perfil de seguridad aceptable, incluida la ausencia de infecciones con organismos encapsulados. Los eventos adversos en el grupo de cemdisiran incluyeron reacciones en el lugar de la inyección (41 % frente a 22 % en placebo), que en su mayoría fueron leves y transitorias, y edema periférico leve no relacionado

con el tratamiento (14 % frente a 11 % en placebo). Ningún evento adverso provocó la interrupción del tratamiento o del estudio.

**Comentario:** La IgAN sigue siendo la causa más común de enfermedad glomerular primaria en todo el mundo. Los nuevos avances en la comprensión de la patogénesis de la IgAN han resultado en múltiples ensayos clínicos dirigidos a vías específicas de la enfermedad para prevenir la insuficiencia renal, al tiempo que se minimizan los efectos secundarios sistémicos de las terapias. Este enfoque de tratamiento multifacético incluye: reducir la producción patogénica de IgA, mitigar las consecuencias de la pérdida continua de nefronas, reducir oportunamente la inflamación glomerular y detener las señales pro-fibróticas. Ningún fármaco único puede alcanzar todos estos objetivos; sin embargo, el arsenal de estrategias terapéuticas disponibles está evolucionando rápidamente. Estos datos prometedores respaldan una evaluación adicional de cemdisiran como un inhibidor potencial de la vía del complemento que reduce la inflamación en la IgAN. Sin embargo, las limitaciones de este estudio incluyen el pequeño número de participantes y la corta duración del tratamiento, aspectos que deben considerarse al interpretar los datos de seguridad y los resultados de eficacia. No está claro si se planea un estudio de fase III de cemdisiran en la IgAN.

---

*Edited by Neeru Agarwal, Megan Borkum, Michele Provenzano, and Anastasiia Zykova*