



Global Trials Focus

Aprile 2023

The ISN-ACT (Advancing Clinical Trials) team presents this monthly 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

La prova del mese

Accademia ISN: [Malattie glomerulari](#)

Sparsentan potrebbe chiarire dubbi non risolti nella nefropatia da IgA: analisi ad interim dal PROTECT Trial

Sparsentan in pazienti con nefropatia da IgA: un'analisi ad interim prespecificata da uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo

[Heerspink et al. Lancet \(2023\).](#)



Rivisto da Neeru Agarwal

Tradotto da Chiara Abenavoli



Riassunto: Lo studio PROTECT è uno studio di fase 3 in doppio cieco che confronta lo sparsentan, un doppio bloccante del recettore dell'endotelina (ET_A) e del recettore dell'angiotensina (AT₁), con un controllo attivo, l'irbesartan, in adulti con nefropatia IgA comprovata da biopsia (IgAN), eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² e proteinuria ≥ 1,0 g/die nonostante il blocco massimizzato del sistema renina-angiotensina per almeno 12 settimane. In questa analisi ad interim prespecificata, su 404 partecipanti randomizzati a 400 mg di sparsentan al giorno (n=202) o 300 mg di irbesartan al giorno (n=202), i partecipanti trattati con sparsentan avevano una proteinuria significativamente ridotta (rapporto proteine/creatinina nelle urine) a 36 settimane rispetto al basale (-49,8%), mentre i partecipanti trattati con irbesartan hanno mostrato una riduzione minore (-15,1%). Ciò ha comportato una riduzione relativa della proteinuria tra i gruppi del 41% (rapporto medio dei minimi quadrati geometrici [sparsentan/irbesartan] = 0,59; intervallo di confidenza al 95% [CI] da 0,51 a 0,69; p<0,0001). In termini di sicurezza, gli eventi avversi emersi dal trattamento sono stati paragonabili tra i due gruppi, sebbene edema periferico (14% vs 9%), ipotensione (14% vs 6%) e vertigini (13% vs 5%) fossero più comuni tra i partecipanti trattati con sparsentan. Non vi è stato alcun aumento del rischio di eventi di insufficienza cardiaca, che sono stati osservati con altri antagonisti del recettore dell'endotelina, osservando che i partecipanti con insufficienza di classe II-IV della New York Heart Association sono stati esclusi.

Commento: IgAN è la malattia glomerulare primitiva più comune e un'importante causa di insufficienza renale in tutto il mondo. Negli ultimi anni si è assistito a un crescente interesse nell'identificare approcci terapeutici efficaci per gestire questa malattia. Gli steroidi sistemici hanno dimostrato di ridurre il rischio di declino della funzione renale nello studio TESTING, sebbene permangano preoccupazioni sugli effetti collaterali sistemici. I due studi sugli inibitori del SGLT2, DAPA-CKD e EMPA-Kidney, includevano sottogruppi con IgAN e hanno scoperto che la progressione complessiva della malattia renale del SGLT2i è ridotta. Ora lo studio PROTECT ha prodotto risultati promettenti per lo sparsentan. Studi precedenti hanno suggerito che l'endotelina-1 contribuisce alla disfunzione e alla fibrosi dei podociti attraverso l'attivazione dei recettori ET_A, che possono essere antagonizzati con lo sparsentan. I risultati provvisori di questo studio sponsorizzato dall'industria hanno dimostrato che il trattamento a breve termine con sparsentan ha prodotto

una maggiore riduzione della proteinuria rispetto all'irbesartan da solo, con un profilo di sicurezza comparabile. Lo studio è in corso e i partecipanti continueranno a essere seguiti per un totale di 114 settimane, con un periodo di estensione in aperto per ulteriori 156 settimane, consentendo così di testare gli effetti dello sparsentan sulla progressione della malattia renale cronica e fornendo ulteriore sicurezza informazione. Nel frattempo, lo sparsentan ha ricevuto l'approvazione accelerata dalla Food and Drug Administration statunitense per la riduzione della proteinuria negli adulti con IgAN ad alto rischio di progressione della malattia.

A cura di Daniel O'Hara, Michele Provenzano, Neeru Agarwal e Anastasiia Zykova