

SINOSSI DELLO STUDIO

Titolo	Trattamento precoce con corticosteroidi e RASB rispetto alla terapia standard (RASB seguiti da corticosteroidi) nei pazienti con nefropatia da Immunoglobulina A (IgAN) che presentano lesioni renali attive alla biopsia renale. Trattamento con l'inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 associato a RASB rispetto alla associazione cortisone e RASBs nei pazienti IgAN che presentano lesioni renali croniche alla biopsia renale. PROGETTO PER DUE STUDI CLINICI PROSPETTICI MULTICENTRICI RANDOMIZZATI IN APERTO PER VALUTARE L'EFFETTO DELLA TERAPIA PERSONALIZZATA IN PAZIENTI IgAN IN BASE AI RISULTATI DELLA BIOPSIA RENALE (CLiGaN).
Codice Protocollo	CLiGaN
Fase	III
Disegno dello Studio	<p>Lo <i>study design</i> di questo progetto comprendente due studi clinici prospettici, multicentrici, randomizzati, in aperto, su pazienti IgAN (CLiGaN), basati sui risultati ottenuti dalla biopsia renale, è illustrato nella figura:</p> <p>ACiGaN Study</p> <p>Experimental arm: Corticosteroids + RASBs (4 months) → RASBs (4 months) → RASBs (28 months)</p> <p>Control arm (KDIGO): RASBs (4 months) → RASBs + Corticosteroids (4 months) → RASBs (28 months)</p> <p>CHRONiGaN Study</p> <p>Experimental arm: RASBs (4 months) → RASBs + Dapagliflozin (6 months) → RASBs + Dapa (26 months)</p> <p>Control arm (KDIGO): Run-in (4 months) → RASBs + Corticosteroids (6 months) → RASBs (26 months)</p>
Pazienti Target	Pazienti adulti con età tra 18 e 75 anni, che hanno ricevuto una diagnosi di nefropatia da IgA mediante biopsia renale saranno arruolati nel progetto CLiGaN
Background e Razionale	La nefropatia idiopatica da immunoglobulina A è la forma più frequente al mondo di glomerulonefrite. Tale malattia è più frequente in Asia rispetto all'Europa e all'America. Si stima che in Europa ci siano più di 500.000 pazienti

affetti da IgAN e che questa sia la principale forma di nefrite diagnosticata nei pazienti sottoposti a biopsia renale. Approssimativamente il 40% di questi pazienti arriva all'insufficienza renale cronica allo stadio terminale (ESKD) dopo 20 anni dalla biopsia renale. L'elevata prevalenza di ESKD dimostra che l'IgAN ha un elevato *impatto economico*, in quanto la terapia renale sostitutiva risulta costosa, e *sociale* perché la malattia insorge nella seconda e terza decade di vita, quando i pazienti sono pienamente attivi dal punto di vista lavorativo. Questo aspetto rappresenta un motivo in più per passare da una terapia generalizzata per tutti i pazienti IgAN ad una terapia personalizzata.

La prima edizione delle linee guida KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*), pubblicate nel 2012, suggeriva differenti trattamenti terapeutici in base al quadro clinico che il paziente IgAN presenta.

Sono stati individuati tre tipologie di pazienti:

- i) *Pazienti a basso rischio* presentano una minore manifestazione morfologica urinaria e proteinuria ≤ 0.5 g/24 ore, una funzione di filtrazione glomerulare (eGFR) normale ed una pressione arteriosa normale; necessitano solo di controlli annuali o semestrali senza terapia. Essi rappresentano solo il 5-10% della popolazione di pazienti IgAN.
- ii) *Pazienti a rischio intermedio* presentano proteinuria > 0.5 g/24 ore con normale o ridotta funzione di filtrazione glomerulare (eGFR) e normale o elevata pressione arteriosa. Questi pazienti possono beneficiare della terapia continua di supporto (inibitori del sistema renina-angiotensina; RASB) quando la proteinuria è inferiore a 1g/24 ore e l'eGFR resta stabile. Quando la proteinuria è > 1 g/24 ore e l'eGFR (normale al basale) si riduce ma resta superiore a 50 ml/min/1.73 m², dopo tre mesi di terapia di supporto, i pazienti possono beneficiare della terapia corticosteroidica associata a quella di supporto per 6 mesi. Se l'eGFR è < 30 o oscilla tra 30 e 50 ml/min/1,73m², è raccomandata solo la terapia di supporto senza immunosoppressione, tranne per i pazienti che presentano una glomerulonefrite rapidamente progressiva.
- iii) *Pazienti ad alto rischio* sono quelli con insufficienza renale rapida o acuta causata da una glomerulonefrite rapidamente progressiva o da sindrome nefrosica. Questi pazienti possono beneficiare di una terapia corticosteroidica combinata con agenti immunosoppressivi e terapia di supporto. Essi rappresentano il 2-5% della popolazione dei pazienti IgAN. In presenza di un'insufficienza renale acuta causata da globuli rossi impilati nei tubuli durante un episodio di macroematuria, è suggerita solo la terapia di supporto.

Queste indicazioni sono state confermate nella recente edizione delle linee guida KDIGO pubblicate nel 2021.

	<p>Purtroppo, a causa della mancanza di evidenze sperimentali ottenute tramite studi clinici randomizzati controllati in questo contesto, le linee guida KDIGO non prendono in considerazione la presenza di lesioni renali attive e croniche al momento della biopsia renale come potenziali fattori predittivi “<i>effect modifier</i>” che potrebbero guidare le scelte terapeutiche. Tuttavia, quest’aspetto è ben riconosciuto nella pratica clinica. Infatti, pazienti con lesioni renali croniche non sembrano rispondere al trattamento immunosoppressivo rispetto a quelli con lesioni renali attive. Studi osservazionali supportano tali risultati clinici e il loro numero, la consistenza e l’<i>effect sizes</i> dimostrati per i trattamenti basati sui risultati della biopsia renale, forniscono elementi per la progettazione e la conduzione di studi randomizzati fondati sull’ipotesi specifica che la risposta possa essere modificata dai risultati della biopsia renale al <i>baseline</i>. Il nostro studio clinico su pazienti IgAN (CLiGaN), in primo luogo, prenderà in considerazione il tipo di lesioni renali e, inoltre, arruolerà pazienti nello studio ACiGaN e CHRONiGaN in base alla pratica correntemente raccomandata (RASB seguita da steroidi), rispetto a un approccio differenziale (trattamento precoce con steroidi o SGLT2) basato sui risultati della biopsia.</p>
Obiettivi	<p>Obiettivi primari:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutare l’effetto terapeutico sulla proteinuria, della terapia corticosteroidica precoce somministrata dopo biopsia renale, in pazienti IgAN con lesioni renali attive (ACiGaN), rispetto alla cura standard con soli RASB seguita da corticosteroidi in associazione con RASB; • Valutare l’effetto terapeutico sulla proteinuria, del Dapagliflozin (inibitore del co-trasportatore renale del sodio-glucosio di tipo 2, SGLT2i) associato con RASB, rispetto alla terapia con corticosteroidi associati con RASB in pazienti con lesioni croniche o moderate (CHRONiGaN), per consentire di evitare i potenziali effetti collaterali della terapia con corticosteroidi. <p>Obiettivi secondari:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutare l’effetto dei trattamenti in studio sulla funzionalità renale e sulla progressione del danno renale nei pazienti IgAN a 3 anni. • Valutare se la terapia personalizzata ritarda la compromissione della funzionalità renale, dopo la previsione di ESKD valutata mediante l’utilizzo del tool CDSS (Sistema di supporto alla decisione clinica) DialCheck al momento della biopsia renale.
Endpoints	<p>Endpoint primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Differenza tra i bracci, in termini di riduzione della proteinuria entro 4 mesi e nei <i>non-responders</i> entro 8 mesi, nello studio ACiGaN • Differenza tra i bracci, in termini di riduzione della proteinuria entro 10 mesi, nello studio CHRONiGaN.

	<p>Endpoints secondari:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Declino dell'eGFR nell'arco di 3 anni, calcolato come media del declino individuale, ottenuto da una analisi di regressione lineare di eGFR; • Diminuzione dell'eGFR > 40 % dal valore basale; • Evento composito: diminuzione dell'eGFR > 40%, insufficienza renale terminale (definita come eGFR a lungo termine ≤ 15 ml/min/1.73m² per più di tre mesi o necessità di iniziare la dialisi o ricevere un trapianto renale) oppure decesso dovuto a malattia renale; • differenza assoluta tra l'ultimo valore di eGFR e quello basale; • funzione renale stabile definita come diminuzione dell'eGFR ≤ 5 ml/min/1.73 m² al termine dei tre anni di follow-up; • cambiamento annuale medio nella riduzione del reciproco della creatininemia sierica; • proteinuria media nel tempo (TA-P) calcolata come media ponderata di tutte le proteinurie dosate dopo la randomizzazione e pesate in base all'intervallo di tempo trascorso tra una misurazione e l'altra; • declino della proteinuria nell'arco di 3 anni, calcolato come media del declino individuale, ottenuto tramite una analisi di regressione lineare della proteinuria giornaliera; • remissione completa della proteinuria, definita come il raggiungimento di un valore della proteinuria ≤ 0.2 g/24 ore o di un rapporto proteinuria/creatinuria ≤ 0.2 g/g; • remissione parziale della proteinuria definita come il raggiungimento di una riduzione del valore della proteinuria $\geq 50\%$ o superiore rispetto al valore basale.
Numero di Centri	Oltre i 30
Numero di Pazienti	432 pazienti: <ul style="list-style-type: none"> • 132 pazienti (66 pazienti per gruppo, inclusa una percentuale di dropout del 10%, nel trial ACiGaN) • 300 pazienti (150 pazienti per gruppo, inclusa una percentuale di dropout del 10%, nel trial CHRONiGaN)
Criteri di Selezione	<p>Criteri di Inclusione:</p> <p><u>ACiGaN study</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pazienti adulti con età tra 18 e 75 anni. 2. Consenso informato scritto. 3. Diagnosi di nefropatia idiopatica da IgA (IgAN), effettuata mediante biopsia renale entro 2 settimane, con lesioni renali attive (E1 e/o C1). 4. eGFR ≥ 30 ml/min/1.73 m². 5. proteinuria ≥ 0.5 g/24 ore.

6. pazienti già in trattamento o candidati al trattamento con RASB (sia inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, ACEi, sia antagonisti del recettore dell'angiotensina II, sartani), secondo pratica clinica, in accordo alle attuali linee guida KDIGO.

CHRONiGaN study

1. Pazienti adulti con età tra 18 e 75 anni.
2. Consenso informato scritto;
3. Diagnosi di nefropatia idiopatica da IgA (IgAN), effettuata mediante biopsia renale entro 4 settimane, con lesioni renali croniche (T1,2) o moderate (M0, 1, S0, 1, E0, T0, C0) con alto o molto alto rischio di malattia renale cronica.
4. eGFR ≥ 30 ml/min/1.73 m².
5. proteinuria ≥ 0.5 g/24 ore
6. pazienti già in trattamento o candidati al trattamento con RASB (sia inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, ACEi, sia antagonisti del recettore dell'angiotensina II, sartani), secondo pratica clinica, in accordo alle attuali linee guida KDIGO.

Criteri di Esclusione:

1. Diagnosi di IgAN non provata da biopsia renale.
2. Pazienti IgAN con lesioni istologiche minime alla biopsia renale e sindrome nefrosica.
3. Pazienti IgAN con macroematuria ed insufficienza renale acuta.
4. Pazienti IgAN con glomerulonefrite rapidamente progressiva (presenza di lesioni extracapillari in più del 25% dei glomeruli evidenziate alla biopsia renale).
5. Pazienti con IgAN secondaria (nefrite lupica, porpora di Schoenlein-Henoch, cirrosi epatica).
6. Pazienti con IgAN sovrapposta in trapianto renale.
7. Pazienti con altri tipi di malattie glomerulari
8. Pazienti con rene solitario
9. Pazienti con malattia renale allo stadio terminale
10. Alterazioni emorragiche non responsive al trattamento
11. Pazienti con infarto del miocardio o ictus cerebrale nei precedenti sei mesi.
12. Malattie epatiche severe, infezioni in atto, neoplasie
13. Diabete scompensato (glicemia > 200 mg/dL e HbA1c $> 7.5\%$).
14. Necrosi asettica di un qualunque osso.
15. Trattamenti precedenti con una qualsiasi terapia immunosoppressiva.
16. Altre condizioni morbose che possono essere esacerbate dalla terapia corticosteroidica.
17. Precedenti effetti avversi e/o controindicazioni ai RASB e ai SGLT2i.
18. Gravidanza e allattamento.

	<p>19. Se donne in età fertile: pazienti non disponibili a utilizzare misure contraccettive altamente efficaci durante il periodo di trattamento di studio e fino a un mese dopo l'ultima dose di farmaci in studio.</p>
<p>Prodotti Sperimentali</p>	<p>Metilprednisolone succinato e prednisone (Corticosteroidi, CS) Dapagliflozin (Inibitore del cotrasportatore Sodio-glucosio di tipo 2, SGLT2-i)</p>
<p>Trattamenti</p>	<p>I pazienti saranno randomizzati separatamente in ciascun trial (rapporto di allocazione 1:1). Essi saranno stratificati in base all'età e al sesso in ogni centro.</p> <p>ACiGaN trial Braccio sperimentale: Terapia precoce con corticosteroidi in associazione con RASB, seguiti dal trattamento con soli RASB Braccio di controllo (terapia standard): trattamento con soli RASB, seguito da corticosteroidi in associazione con RASB e seguito da soli RASB.</p> <p>CHRONiGaN trial Braccio sperimentale: Terapia con RASB seguita da Dapaglifozin in associazione con RASB Braccio di controllo (terapia standard): Trattamento con soli RASB, seguito da Corticosteroidi in associazione con RASB e seguito da soli RASB.</p>
<p>Dimensione campionaria</p>	<p>ACiGaN. I dati presenti in letteratura hanno dimostrato una differenza significativa nella sopravvivenza renale tra pazienti trattati con corticosteroidi e i controlli, se si assume come clinicamente rilevante una differenza del 50% dell'esito primario (ad es. differenza tra i bracci del delta della proteinuria delle</p>

Considerazioni statistiche	<p>24 ore tra il valore basale e quello a 6 mesi). Pertanto, si assume che la differenza media tra il valore basale della proteinuria e quello a 6 mesi possa essere $0,6 \pm 1,0$ g/24ore (\pmSD) nei pazienti trattati soltanto con RASB (braccio di controllo) e $1,2 \pm 1,0$ gr/24 ore (\pmSD) nei pazienti trattati con corticosteroidi e RASB (braccio sperimentale). Sulla base di queste ipotesi, è stata calcolata una dimensione campionaria di 132 pazienti (66 pazienti per braccio, incluso anche un 10% di dropout di pazienti) per una potenza statistica del 90%, un valore di p a due code di 0,05 e 3 anni di reclutamento dei pazienti. Se il numero dei pazienti arruolati sarà insufficiente dopo 3 anni dall'inizio, si proseguirà il periodo di reclutamento per altri 2 anni.</p> <p>CHRONiGaN. I dati della letteratura hanno dimostrato una differenza significativa nella sopravvivenza renale tra pazienti che hanno ricevuto SGLT2-i e il gruppo controllo. D'altro canto, non ci sono dati in letteratura che hanno valutato la differenza nella sopravvivenza renale o nella proteinuria tra SGLT2is e gli steroidi. Pertanto, per questo primo studio comparativo, i ricercatori hanno ipotizzato un campione opportunistico di 300 pazienti (150 pazienti per gruppo, considerando un tasso di dropout del 10%).</p>
Tempistiche stimate	Periodo di arruolamento: 3 anni Periodo di trattamento e follow-up: 3 anni + 30 giorni