

Lo studio di dapagliflozin ha mostrato la riduzione della progressione della malattia renale o della morte renale nei pazienti con diabete di tipo 2

Dapagliflozin ha mostrato una riduzione del 47% nell'endpoint composito determinato da declino della funzionalità renale, ultimo stadio di malattia renale o morte renale in un'analisi pre-specificata dello studio DECLARE-TIMI 58

11 giugno 2019 - Un'analisi pre-specificata esplorativa dei dati renali dello **studio di fase III DECLARE-TIMI 58, il più ampio trial di outcome cardiovascolare condotto con SGLT2i**, ha mostrato che **dapagliflozin riduce la progressione di malattia renale o morte renale** nei pazienti con diabete di tipo 2.

I risultati sono stati presentati in occasione della **79° Scientific Sessions dell'American Diabetes Association** tenutasi a San Francisco, USA, e contestualmente pubblicati su [The Lancet Diabetes & Endocrinology](#). Questi dati hanno mostrato che dapagliflozin, rispetto al placebo, si correla ad una riduzione del rischio relativo del 47% su outcome renale pre-specificato composito, determinato da un peggioramento della funzionalità renale (sostenuta riduzione $\geq 40\%$ nella velocità di filtrazione glomerulare [eGFR] < 60 mL/min/1.73m²), dalla malattia renale all'ultimo stadio (ESRD), oppure dalla morte dovuta a causa renale (esclusa la morte per causa cardiovascolare) (1.5% vs. 2.8%; HR 0.53 [95% CI 0.43-0.66]).

Inoltre, rispetto al placebo, dapagliflozin ha ridotto il rischio relativo di endpoint cardiorenale composito determinato da un peggioramento della funzione renale (ESRD), o morte renale o morte cardiovascolare del 24% (4.3% vs. 5.6%; HR 0.76 [95% CI 0.67-0.87]).¹

Lo studio ha coinvolto 17.160 pazienti affetti da diabete di tipo 2 e con funzione renale prevalentemente preservata, indipendentemente dalla sottostante patologia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD). I pazienti affetti da diabete presentano un rischio da sei a dodici volte più elevato di sviluppare l'ESRD e presentano il doppio delle probabilità di sviluppare una malattia renale cronica (CKD).

Elisabeth Björk, Senior Vice President, Head of Late-stage Development, Cardiovascular, Renal and Metabolism, BioPharmaceuticals R&D, ha commentato: *“Lo scompenso cardiaco e le malattie renali rappresentano le più comuni e precoci complicanze che si manifestano nelle persone affette da diabete di tipo 2, e che troppo spesso vengono trascurate. Tali patologie non solo contribuiscono ad essere un crescente aggravio economico nei confronti del sistema sanitario globale ma possono anche portare a esiti fatali e a prognosi infausta per i pazienti. Questi e altri dati di trial ongoing, continuano ad offrire evidenze rilevanti dal punto di vista clinico relativamente agli effetti cardio-renali dell'impiego, soprattutto in fase precoce, di dapagliflozin, e di come esso possa aiutare a prevenire le frequenti e spesso letali complicanze cardiache e renali associate al diabete di tipo 2”*.

Mentre durante lo studio l'insorgenza dell'ESRD è risultata essere un evento raro, dapagliflozin rispetto al placebo ne ha ridotto significativamente l'incidenza (rispettivamente 0.1% vs. 0.2%; HR 0.31 [95% CI 0.13-0.79]). L'outcome renale specifico era consistente, indipendentemente dal valore di eGFR al basale o dal rapporto albumina/creatinina (UACR), senza differenze nella popolazione con pregressa patologia cardiovascolare o con multipli fattori di rischio.

Questi dati sono stati presentati insieme ad altri risultati clinicamente rilevanti di outcome renale dello studio DECLARE-TIMI 58, inclusi i risultati positivi di un'altra sottoanalisi che ha valutato UACR, marcatore chiave della preservazione della funzionalità renale. Dapagliflozin ha migliorato la funzione renale valutata attraverso le modifiche di UACR (miglioramenti da micro a normo-albuminuria [HR 1.35, 95% CI {**1.24, 1.47**}], miglioramenti da macro- a micro-albuminuria

[HR 1.55, 95% CI {1.34, 1.8}], e rallentamento della progressione da normo a micro o macro-albuminuria [HR 0.84, 95% CI {0.79, 0.89}].⁴

La professoressa **Paola Fioretto, Professore Associato presso l'Università di Padova e past vice-president di EASD**, ha così commentato i dati presentati ad ADA:

“Le sottoanalisi dello studio DECLARE presentate quest’oggi al congresso ADA in US evidenziano come, in un trial fortemente rappresentativo della pratica clinica, dapagliflozin sia in grado di ridurre il rischio di outcomes renali nel paziente con diabete di tipo 2. Questi risultati sono particolarmente rilevanti perché DECLARE, oltre ad essere il trial di outcome cardiovascolare condotto con SGLT2i sulla più ampia numerica e con più lungo follow-up, ha reclutato pazienti diabetici che, in circa il 60% dei casi non erano affetti da patologia cardiovascolare pregressa e in oltre il 90% con eGFR oltre 60 ml/min. DECLARE ha quindi studiato pazienti in sostanziale assenza di danno d’organo, escludendo i soggetti con nefropatia avanzata, mostrando un importante effetto di preservazione della funzionalità renale anche nei soggetti con filtrato glomerulare ottimale (> 90 ml/min). DECLARE fornisce un ulteriore e prezioso elemento, atto a confermare l’effetto nefroprotettivo degli SGLT2i nel paziente diabetico di tipo 2; ora l’attesa della comunità scientifica è massima nel comprendere se l’azione nefroprotettiva delle gliflozine può essere estesa anche al soggetto senza diabete. A questo proposito sarà dirimente il trial Dapa-CKD atteso per il 2020 e parte del programma DapaCare. Nel loro complesso, sia i risultati di DECLARE, sia quelli di recenti trial condotti con molecole della classe delle gliflozine, sottolineano la necessità di un utilizzo sempre più precoce degli SGLT2i, con impiego terapeutico non solo correlato ad un ritardo della malattia renale conclamata ma anche ad un’effettiva prevenzione nel paziente senza danno d’organo. Per garantire un’effettiva ottimizzazione della terapia che abbia come finalità la centralità del paziente nel sistema di cure, l’auspicio è che il medico di medicina generale e il diabetologo possano convergere su una comune e continuativa strategia terapeutica simbiotica”.

Dapagliflozin è un inibitore selettivo del co-trasportatore di sodio e glucosio sodico 2 (inibitore SGLT2), farmaco orale indicato sia in monoterapia sia in terapia di combinazione per migliorare il controllo glicemico in pazienti affetti da diabete di tipo 2. Dapagliflozin non è indicato per ridurre il rischio di eventi CV, renali, insufficienza cardiaca o decesso.

Informazioni su DECLARE-TIMI 58

DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) -TIMI 58 è uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, progettato per valutare l'effetto di dapagliflozin rispetto al placebo sugli esiti CV negli adulti con diabete di tipo 2 con multipli fattori di rischio o pregressa patologia cardiovascolare. DECLARE ha incluso più di 17.000 pazienti in 882 siti in 33 paesi ed è stato gestito in modo indipendente in collaborazione con ricercatori accademici del gruppo di studio TIMI (Boston, USA) e dell'Hadassah Hebrew University Medical Center (Gerusalemme, Israele).

Informazioni su DapaCare

DECLARE fa parte del vasto programma clinico DapaCare per dapagliflozin, che arruolerà i pazienti in studi clinici randomizzati che includono una vasta gamma di studi meccanicistici e clinici ed è supportato da uno studio multinazionale di pratica clinica (CVD-REAL). Il programma clinico DapaCare genererà dati su uno spettro di soggetti con fattori di rischio CV, malattia CV accertata e vari stadi della malattia renale. Questo programma di studi includerà sia soggetti con diabete di tipo 2 che soggetti non affetti da diabete. DECLARE sta aprendo la strada a tre trial di Fase III: Dapa-HF, DELIVER e Dapa-CKD. Dapagliflozin non è indicato per ridurre il rischio di eventi CV, morte CV o ospedalizzazione per scompenso cardiaco, o per il trattamento della malattia renale cronica.

Informazioni su dapagliflozin

Dapagliflozin è il capostipite degli inibitori selettivi del co-trasportatore di sodio e glucosio sodico 2 (SGLT2), farmaco orale in mono somministrazione giornaliera, indicato sia come monoterapia

sia in terapia di combinazione per migliorare il controllo glicemico. Dapagliflozin inoltre, in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico negli adulti con diabete di tipo 2, garantisce benefici aggiuntivi quali la perdita di peso e la riduzione della pressione arteriosa. Dapagliflozin ha un solido programma di studi clinici di oltre 35 studi di Fase IIb/III completati e in corso in oltre 35.000 pazienti, oltre ad una ampia esperienza di oltre 1,8 milioni di pazienti per anno trattati.

Informazioni sull'impegno di AstraZeneca nelle malattie cardiovascolari, renali e metaboliche (CVRM)

Le malattie cardiovascolari, renali e metaboliche rappresentano una delle principali aree terapeutiche di AstraZeneca e un fondamentale driver di crescita per la compagnia. Riconoscendo i bisogni clinici non soddisfatti e le sfide che milioni di pazienti nel mondo devono affrontare per convivere con queste patologie interdipendenti, AstraZeneca è impegnata nel comprendere come queste interagiscano e si influenzino a vicenda e come possano essere trattate contemporaneamente. L'azienda sta lavorando sui molteplici disturbi associati al rischio di malattie cardiovascolari e metaboliche, con l'obiettivo di ridurre morbidità, mortalità e danni agli organi grazie alle terapie innovative. La nostra ambizione è quella di modificare o interrompere il corso naturale delle malattie CVRM e potenzialmente rigenerare gli organi e ripristinarne la funzione, continuando a fornire una scienza trasformativa che implementi le pratiche di cura e la salute cardiovascolare per milioni di pazienti in tutto il mondo.

AstraZeneca

AstraZeneca è un'azienda biofarmaceutica globale orientata all'innovazione e focalizzata su scala internazionale nella ricerca scientifica, nello sviluppo e nella commercializzazione di farmaci con obbligo di prescrizione medica per patologie cardiovascolari, metaboliche, respiratorie, infiammatorie, autoimmuni, oncologiche, infezioni e disturbi del sistema nervoso centrale. AstraZeneca opera in oltre 100 Paesi e i suoi farmaci innovativi sono utilizzati da milioni di pazienti nel mondo. In Italia nel 2017 AstraZeneca ha investito in R&S 18 milioni di Euro e ha in corso 133 studi clinici che coinvolgono oltre 1.000 centri di ricerca e più di 20.000 pazienti. Maggiori informazioni su: <http://www.astrazeneca.it>.

Per maggiori informazioni:

AstraZeneca Italia

Ilaria Piuze - M: +39 340 9420016 - ilaria.piuze@astrazeneca.com

Ufficio stampa – Noesis

Samanta Iannoni - M: +39 348 1511488 - samanta.iannoni@noesis.net

Valeria Riccobono - T: +39 02 83105195 - valeria.riccobono@noesis.net

References

1. Mosenson O et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: Analysis from DECLARE-TIMI 58 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*.
2. Narres M et al. The Incidence of End-Stage Renal Disease in the Diabetic (Compared to the Non-Diabetic) Population: A Systematic Review. *PLoS ONE* 2016; 11(1):e0147329.
3. Koye DN et al. The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018; 25(2):121-132.
4. Mosenson O et al. Effects of dapagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes: a predefined analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised, placebo-controlled trial. Oral Presentation at the American Diabetes Association 79th Scientific Sessions. (Oral 244-OR, Monday, June 10; 8:15 – 8:30 AM PST)