

Malattia renale cronica - Studio di Fase III DAPA-CKD interrotto in anticipo per conclamata efficacia di dapagliflozin sui pazienti

Dapagliflozin è il primo inibitore degli SGLT2 a mostrare un beneficio significativo in pazienti affetti da malattia renale cronica in uno studio che analizza sia pazienti con diabete di tipo 2 sia pazienti non diabetici

Milano, 2 aprile 2020 - Lo **studio di Fase III DAPA-CKD** (DApagliflozin and Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease), volto a valutare la sicurezza e l'efficacia di dapagliflozin nei pazienti affetti da malattia renale cronica (CKD), sarà **interrotto in anticipo a seguito della valutazione della conclamata efficacia di dapagliflozin**, come raccomandato dall'Independent Data Monitoring Committee (DMC).

La decisione di interrompere anticipatamente lo studio è arrivata dopo una valutazione di routine su efficacia e sicurezza, che ha **mostrato i benefici di dapagliflozin prima di quanto previsto**. AstraZeneca procederà ora quindi con la conclusione dello studio.

L'endpoint primario dello studio DAPA-CKD è un composito determinato dal peggioramento della funzione renale o morte per causa renale (definito come un endpoint composito di un declino della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) $\geq 50\%$, insorgenza di malattia renale allo stadio terminale o morte per cause cardiovascolari o renali) in pazienti affetti da malattia renale cronica indipendentemente dalla presenza di diabete di tipo 2 (T2D)¹.

“DAPA-CKD è di fatto un trial rivoluzionario per la gestione dei pazienti con malattia renale cronica (CKD) con e senza diabete mellito, che va ad arricchire quanto dapagliflozin aveva già dimostrato in altri setting” – commenta il **Prof. Luca De Nicola, Direttore Scuola Specializzazione Nefrologia, Università della Campania “Luigi Vanvitelli”**. *“Dapagliflozin si mostra efficace nel trattamento delle varie fasi della CKD, evidenziando come il rene giochi un ruolo centrale in tutte le patologie croniche cardio-renali e metaboliche. Questo dato sottolinea come anche per i nefrologi sarebbe fondamentale poter disporre di farmaci innovativi come dapagliflozin per il trattamento, quanto più precoce possibile, dei pazienti affetti da CKD con e senza diabete”*.

AstraZeneca presenterà i dati completi prossimamente nel corso di un congresso scientifico e intende avviare le discussioni con le autorità competenti a livello globale in merito alla regolamentazione del farmaco per questa indicazione. Ad oggi l'impiego di dapagliflozin è indicato esclusivamente per il miglioramento del controllo glicemico in pazienti adulti affetti da diabete, in linea con quanto riportato in scheda tecnica.

Nell'agosto 2019, la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha concesso la designazione Fast-Track allo sviluppo di dapagliflozin per ritardare la progressione dell'insufficienza renale e prevenire morte cardiovascolare e renale nei pazienti affetti da CKD. Dapagliflozin è oggetto di Priority Review da parte dell'FDA e sotto revisione normativa presso l'Agenzia europea per i medicinali (EMA), così come in altri paesi, per il trattamento dei pazienti affetti da scompenso cardiaco.

Note per i redattori

Informazioni sulla malattia renale cronica

La malattia renale cronica può essere una condizione grave e progressiva definita dalla diminuzione della funzione renale (dimostrata attraverso una riduzione dell'eGFR o dei marcatori di danno renale, o

entrambi, per almeno tre mesi)ⁱⁱ. Le cause più comuni della CKD sono il diabete, l'ipertensione e la glomerulonefriteⁱⁱⁱ. La CKD è correlata a significative morbilità per il paziente e a un aumento del rischio di eventi cardiovascolari (CV)^{iv}, come l'HF e la morte prematura^v. Nella sua forma più grave, nota come ultimo stadio di malattia renale (ESKD), i danni ai reni e il deterioramento della funzione renale progrediscono fino allo stadio in cui sono necessari la dialisi o il trapianto di reni^{vi}. La maggior parte dei pazienti affetti da CKD muore per cause CV prima di raggiungere la forma di ESKD^{vii}.

Informazioni sullo studio DAPA-CKD

DAPA-CKD è uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato e in doppio cieco che include 4.245 pazienti, disegnato per valutare l'efficacia di dapagliflozin 10mg, rispetto al placebo, in pazienti affetti da malattia renale cronica in stadio da 2 a 4 e con escrezione urinaria di albumina elevata, con o senza diabete di tipo 2. Dapagliflozin è somministrato una volta al giorno in aggiunta allo standard di cura. L'endpoint composito primario è determinato dal peggioramento della funzione renale (definito come un endpoint composito di un declino dell'eGFR $\geq 50\%$, insorgenza di malattia renale allo stadio terminale e morte per cause cardiovascolari o renali). Lo studio è stato condotto in 21 Paesi. Le linee guida per l'interruzione nel protocollo dello studio e nel Charter DMC stabiliscono che, dopo aver analizzato la totalità dei dati disponibili sull'efficacia e la sicurezza, il DMC può valutare la possibilità di raccomandare l'interruzione dello studio per conclamata efficacia.

Informazioni su dapagliflozin

Dapagliflozin è il capostipite degli inibitori selettivi del co-trasportatore di sodio e glucosio renale (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. Nello studio di outcome CV DECLARE, in adulti affetti da diabete da T2D, dapagliflozin ha ridotto il rischio dell'endpoint composito di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HF) o morte per causa cardiovascolare rispetto al placebo, quando aggiunto allo standard di cura.

Nello Studio DAPA-HF, dapagliflozin, in aggiunta allo standard di cura, ha ridotto sia l'incidenza di morte per causa cardiovascolare che il peggioramento dello scompenso cardiaco in pazienti affetti da HF con ridotta frazione di eiezione (HFrEF), con o senza T2D. Dapagliflozin è stato anche testato per i pazienti affetti da scompenso cardiaco negli studi DELIVER (HFpEF) e DETERMINE (HFpEF e HFpEF). 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 2,5 milioni di pazienti trattati per anno.

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 morbilità, 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.

Informazioni su 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

Iliaria PiuZZi - M: +39 340 9420016 - ilaria.piuZZi@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

ⁱ Hidido J L Heerspink et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 35, Issue 2, February 2020, Pages 274–282, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz290>.

ⁱⁱ Mallappallil, M., Friedman, E. A., Delano, B. G., McFarlane, S. I., & Salifu, M. O. (2014). Chronic kidney disease in the elderly: evaluation and management. *Clinical practice (London, England)*, 11(5), 525–535. doi:10.2217/cpr.14.46.

ⁱⁱⁱ National Kidney Foundation. *Kidney Disease: Causes*, 2017; [cited 2020 Mar 28]. Available from URL: <https://www.kidney.org/atoz/content/kidneydiscauses>.

^{iv} Bikbov, Boris, et al. "Global, Regional, and National Burden of Chronic Kidney Disease, 1990–2017: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017." *The Lancet*, vol. 395, no. 10225, 13 Feb. 2020, pp. 709–733., doi:10.1016/s0140-6736(20)30045-3.

^v Segall L et al. Heart failure in patients with chronic kidney disease: A systematic integrative review. *Biomed Res Int* 2014; 2014:937398.

^{vi} Centers for Disease Control and Prevention. *Chronic Kidney Disease in the United States, 2019*; [cited 2020 Mar 27]. Available from URL: <https://www.cdc.gov/kidneydisease/publications-resources/2019-national-facts.html>.

^{vii} Thompson S, James M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Manns B, Klarenbach S and Tonelli M. Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015, 26 (10) 2504-2511; DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2014070714>.