

NOVITA' FLASH DAGLI STUDI CLINICI

FLOW



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 11, 2024

VOL. 391 NO. 2

Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes

Vlado Perkovic, M.B., B.S., Ph.D., Katherine R. Tuttle, M.D., Peter Rossing, M.D., D.M.Sc.,
Kenneth W. Mahaffey, M.D., Johannes F.E. Mann, M.D., George Bakris, M.D., Florian M.M. Baeres, M.D.,
Thomas Idorn, M.D., Ph.D., Heidrun Bosch-Traberg, M.D., Nanna Leonora Lausvig, M.Sc., and
Richard Pratley, M.D., for the FLOW Trial Committees and Investigators*

Roma, 30 novembre 2024

Enrica Salomone

UOC Diabetologia e Dietologia

ASL ROMA 1

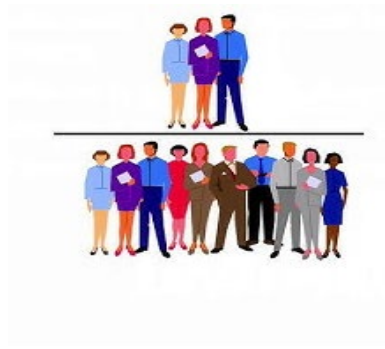
La dott.ssa Enrica Salomone dichiara di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

Epidemiologia e il burden della CKD

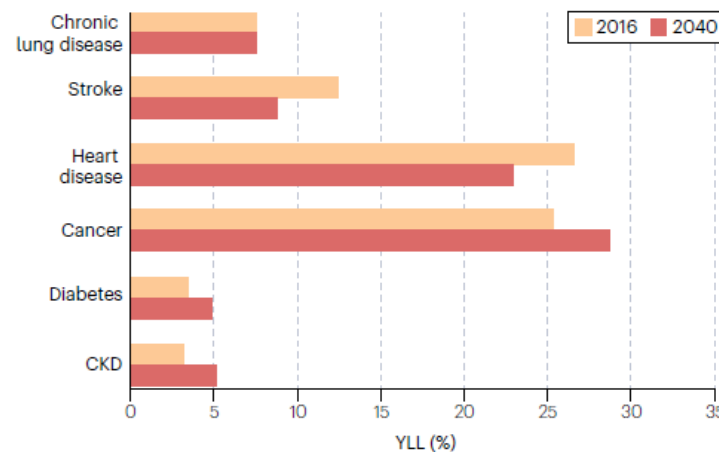
Prevalenza stimata a livello globale : 9 %¹

- 1 su 10 a livello globale ¹



- **CKD e mortalità:** ~ 1.2 milione/anno ²
- **DM2 e CKD:** 43.5% di pazienti diabetici hanno CKD ³
- **Stadio precoce spesso non diagnosticato:** ~ 80-90 %⁴

CKD e anni di vita persi:⁵



The burden of kidney disease

- Premature mortality
- Disability
- Reduced quality of life
- Psychosocial harm
- High costs to governments and health care systems
- High costs to individuals and families, in part because of lost productivity

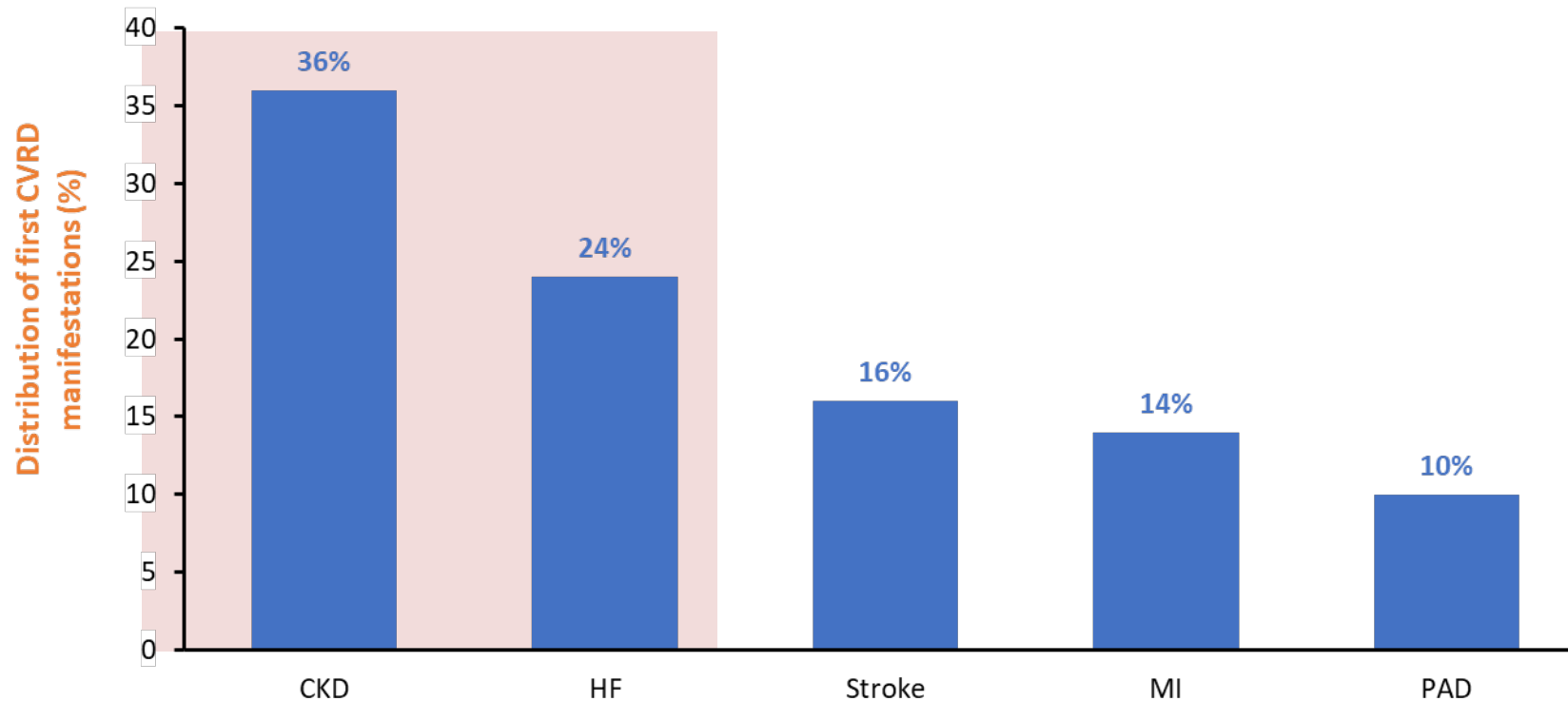
WHO: proposto di aggiungere CKD alle 4 principali NCDs (non-communicable diseases) :

Cancro, Malattie CV, Patologie croniche respiratorie, Diabete

per promuovere programmi di screening e invio precoce ai nefrologi⁵

CKD e HF sono le più frequenti manifestazioni cardiorenali di prima occorrenza in pazienti con T2D

In un grande studio multinazionale di coorte in pazienti con DM2 (N=772.336), il 18% (N=137.081) sviluppa la prima manifestazione CVRD (CV or renal disease) nel Follow Up 4.5 aa*



*All patients had no record of CV or kidney disease at study entry and were followed-up for a mean duration of 4.5 years, during which 137,081 patients developed a first CVRD manifestation.

CKD, chronic kidney disease; CVRD, cardiovascular or renal disease; HF, heart failure; MI, myocardial infarction; PAD, peripheral artery disease; T2D, type 2 diabetes

Birkeland KI *et al. Diabetes Obes Metab* 2020

Inquadramento generale

Obiettivo

Efficacia e sicurezza di semaglutide sottocute per la prevenzione dell'insufficienza renale, perdita di funzione renale, morte correlata a eventi CV o su base renale in pazienti affetti da nefropatia diabetica

Tipologia

Studio di superiorità, multicentrico, randomizzato, controllato in doppio cieco



28 Nazioni

387 Centri

Reclutamento: giugno 2019-
maggio 2021

3533 partecipanti

30 % donne

Età: 66.6±9 anni

Popolazione reclutata

CKD e Dm2

- Età ≥ 18 anni
- HbA1c $\leq 10\%$ (86 mmol/mol)
- IRC (eGFR $\geq 50 \leq 75$ ml/min/1.73 m² e UACR $>300 < 5000$ mg/gr

o

eGFR $\geq 25 \leq 50$ ml/min/1.73 m² e UACR $>100 < 5000$ mg/gr

- In trattamento stabile con bloccanti del RAAS (ACE-I o sartani –se tollerati e non controindicati) alla massima dose tollerata.

Inquadramento generale

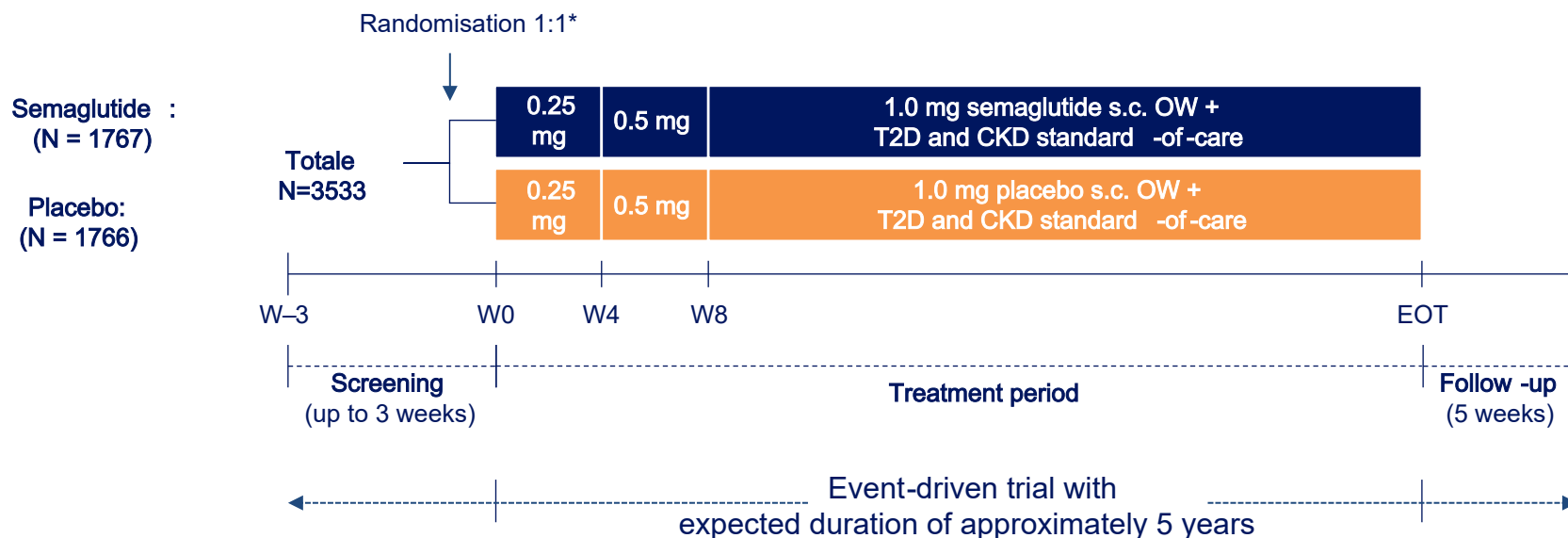
Obiettivo

Efficacia e sicurezza di semaglutide sottocute per la prevenzione dell'insufficienza renale, perdita di funzione renale, morte correlata a eventi CV o su base renale in pazienti affetti da nefropatia diabetica

Tipologia

Studio di superiorità multicentrico, randomizzato, controllato in doppio cieco

- Criteri di eleggibilità: selezione di popolazione con CKD and DM2 ad alto rischio di progressione di CKD
- Numero dei partecipanti con $eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ alla randomizzazione è stato limitato al 20% per garantire una predominanza di partecipanti con CKD da moderata a grave.



89 %: aderenza al regime del trial

93% dei partecipanti: rischio alto o molto alto di progressione della CKD

Sec linee guida KDIGO: 68.2% alto rischio di progressione

Categorie di rischio (sec KDIGO) , n (%)

		UACR (mg/g)		
		<30	≥30—<300	≥300
eGFR categories (mL/min/1.73 m ²)	≥90	1 (<0.1)	7 (0.2)	23 (0.6)
	≥60—<90	24 (0.7)	173 (4.9)	491 (13.9)
	≥45—<60	37 (1.0)	324 (9.2)	694 (19.6)
	≥30—<45	40 (1.1)	414 (11.7)	825 (25.6)
	≥15—<30	7 (0.2)	87 (2.5)	306 (8.6)
	<15	NA	NA	NA

Low risk n=25 (0.7%) Moderate risk n=217 (6.1%) High risk n=878 (24.8%) Very high risk n=2,413 (68.2%)

FLOW population

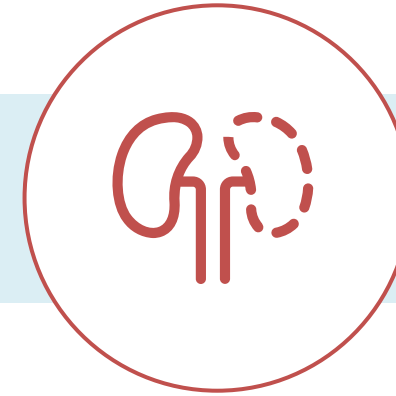
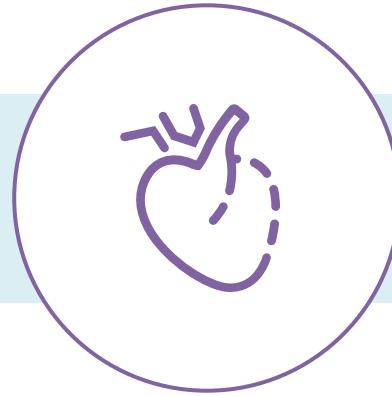
Caratteristiche dei pazienti al baseline



FLOW ha arruolato
soggetti con CKD e
DM2



I pazienti arruolati presentavano un notevole burden
correlato al:
Dm2 e comorbidità
48% con HbA_{1c} $\geq$ 7.5%
Diagnosi di Dm2 da $\geq$ 15 anni
Pregresso infarto del miocardio, stroke o insufficienza
cardiaca (42%)



I pazienti arruolati
presentavano un notevole
burden correlato alla:
IRC
eGFR medio: 47
mL/min/1.73m²
UACR medio: 567.6 mg/g



95 % dei partecipanti
assumeva un bloccante
del **RAAS**

~15.6% un **SGLT2 i**

Endpoints

Endpoint PRIMARIO: riduzione eventi renali maggiori

Endpoint composito:

- Riduzione di eGFR basale $\geq 50\%$ (CKD-EPI) per ≥ 28 giorni
- Insorgenza di insufficienza renale terminale (inizio di terapia dialitica o trapianto renale) o riduzione eGFR < 15 mL/min/1.73 m² per ≥ 28 giorni
- Morte correlate a cause renali
- Morte CV

End point SECONDARI (confirmatory secondary outcomes)

- Tasso di variazione annuale eGFR (CKD-EPI) (Total eGFR slope)
- Tempo di incidenza di MACE (Infarto del miocardio acuto non fatale, ictus non fatale e morte per cause CV)
- Morte per qualunque causa

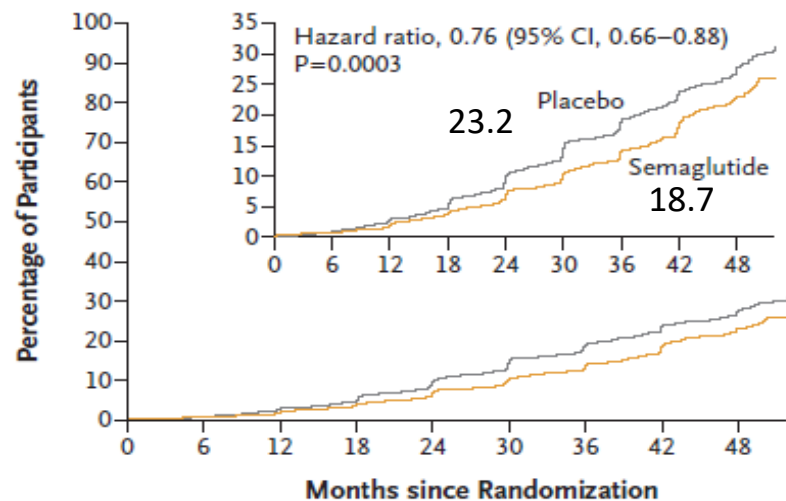
Safety

La sicurezza valutata raccogliendo dati degli eventi avversi gravi, eventi avversi che hanno postato alla sospensione della terapia e tutti gli eventi avversi di particolare interesse

End point primario

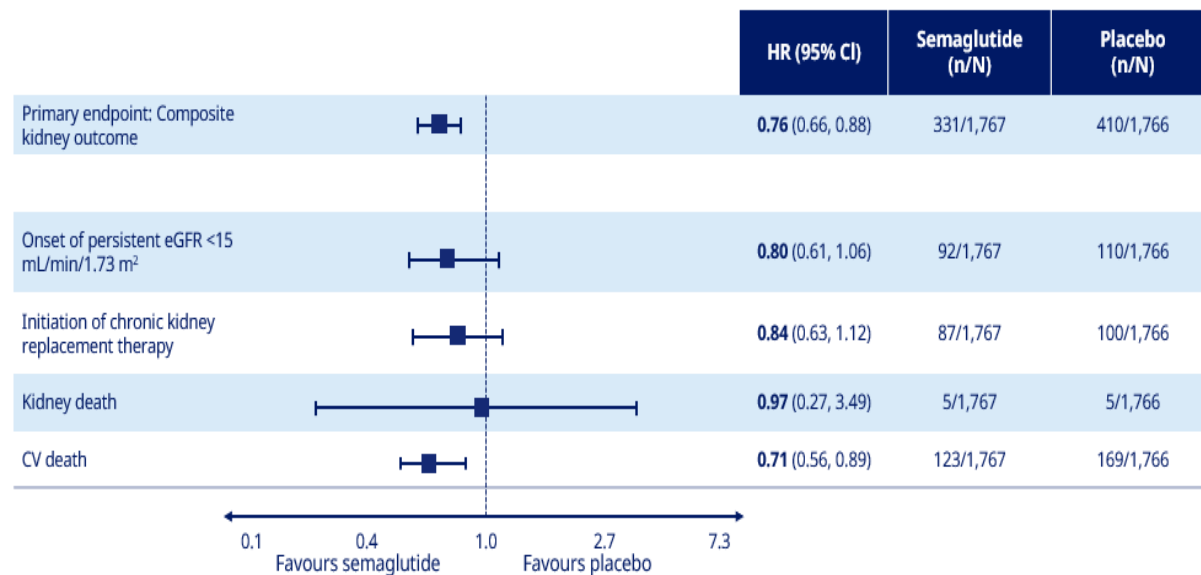
Incidenza ridotta del 24 % nel gruppo trattato con sema (331 vs 410)

First Major Kidney Disease Event



No. at Risk

Placebo	1766	1736	1682	1605	1516	1408	1048	660	354
Semaglutide	1767	1738	1693	1640	1572	1489	1131	742	392



Endpoint primario: riduzione eventi renali maggiori

Endpoint composito:

Riduzione di eGFR basale $\geq 50\%$ (CKD-EPI) per ≥ 28 giorni

Insorgenza di insufficienza renale terminale (inizio di terapia dialitica o trapianto renale) o riduzione eGFR <15 mL/min/1.73 m² per ≥ 28 giorni

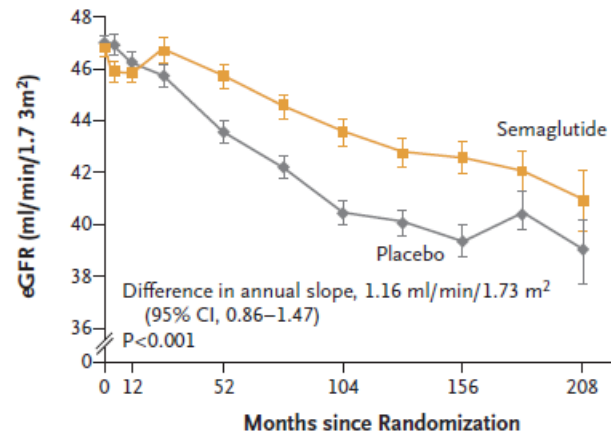
Morte correlate a cause renali

Morte CV

- **NNT (Number Need To Treat)** per prevenire un evento primario in 3 anni era di 20

End point secondari

Total eGFR Slope

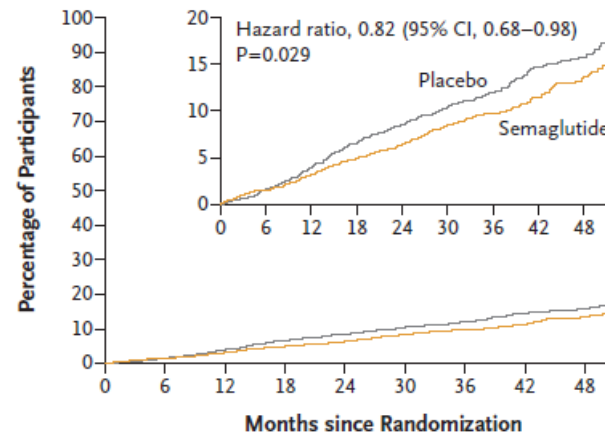


No. at Risk

Placebo	1766	1663	1573	1609	1490	1441	1284	876	609	199
Semaglutide	1766	1665	1590	1606	1521	1468	1345	952	651	218

–2.19 vs. –3.36 ml /min/anno
gruppo sema

First Major Cardiovascular Event

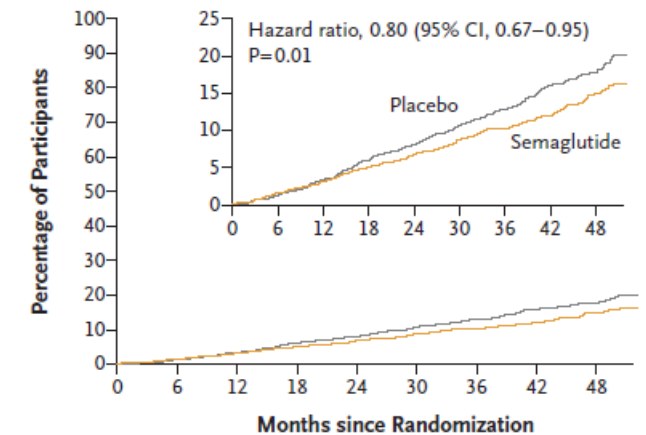


No. at Risk

Placebo	1766	1721	1663	1583	1535	1478	1133	731	418
Semaglutide	1767	1725	1672	1622	1575	1515	1176	793	430

Rischio di MACE minore in gruppo
sema -18 % (212 vs. 254 eventi)

Death from Any Cause



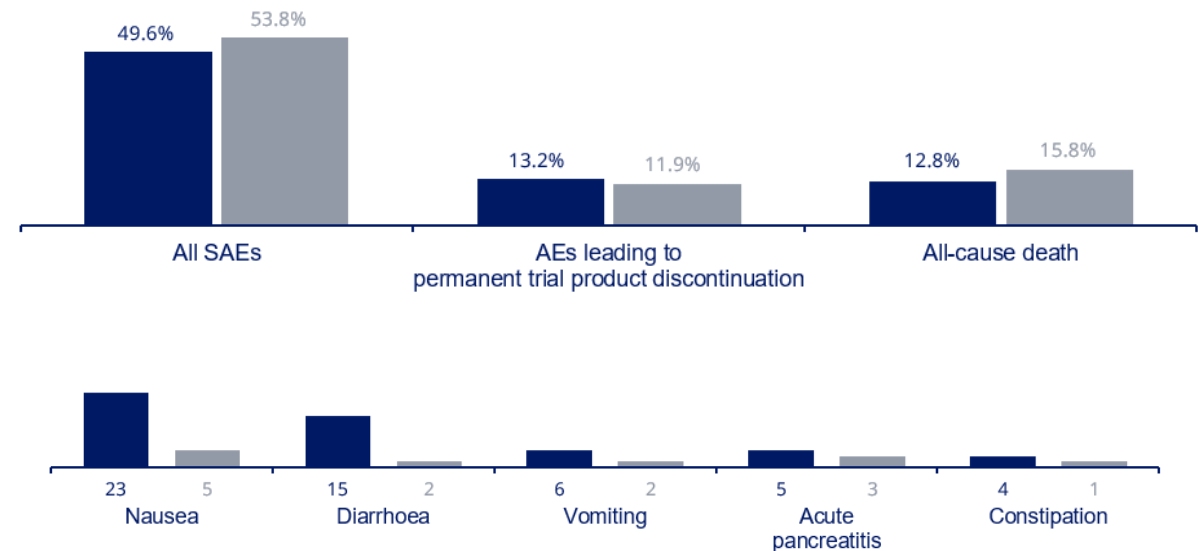
No. at Risk

Placebo	1766	1737	1697	1641	1601	1544	1185	772	437
Semaglutide	1767	1739	1703	1665	1627	1583	1234	838	460

Rischio di morte da qualsiasi causa in
gruppo sema
-20 % (227 vs. 279 eventi)

- NNT (Number Need To Treat) per prevenire un evento di morte CV, IMA o stroke non fatale in 3 anni era di 45
- NNT (Number Need To Treat) per prevenire una morte da qualsiasi causa in 3 anni era di 39

	no. of participants (%)	
Serious adverse event	877 (49.6)	950 (53.8)
Adverse event leading to permanent discontinuation of semaglutide or placebo	233 (13.2)	211 (11.9)
Prespecified adverse events of special interest		
Diabetic retinopathy*	402 (22.8)	398 (22.5)
Covid-19-related disorder	358 (20.3)	404 (22.9)
Serious adverse event: cardiovascular disorder	273 (15.4)	319 (18.1)
Heart failure*	133 (7.5)	175 (9.9)
Acute kidney failure*	172 (9.7)	182 (10.3)
Malignant tumor*	120 (6.8)	104 (5.9)
Serious adverse event: gastrointestinal disorder	95 (5.4)	94 (5.3)
Serious adverse event: rare event	48 (2.7)	57 (3.2)
Acute gallbladder disease*	32 (1.8)	39 (2.2)
Severe hypoglycemia*	37 (2.1)	37 (2.1)
Medication error*	15 (0.8)	13 (0.7)
Serious adverse event: hepatic disorder	18 (1.0)	20 (1.1)
Acute pancreatitis*	10 (0.6)	7 (0.4)
Serious adverse event: allergic reaction	6 (0.3)	9 (0.5)
Serious adverse event: abuse and misuse	1 (0.1)	4 (0.2)
Serious adverse event: suspected transmission of infectious agent through semaglutide or placebo	0	1 (0.1)



Eventi avversi Rilevanti si sono verificati in minor numero nel gruppo trattato con semaglutide vs placebo (49.6% vs 53.8 %) , poiché una più bassa percentuale di pazienti nel gruppo semaglutide presentava un processo infettivo in atto o un grave disordine CV.

Eventi avversi che hanno richiesto **la sospensione del trattamento** si sono registrati maggiormente nel gruppo semaglutide (13.2 % vs 11.9%) , principalmente complicanze gastro intestinali (4.5 vs 1.1 %)

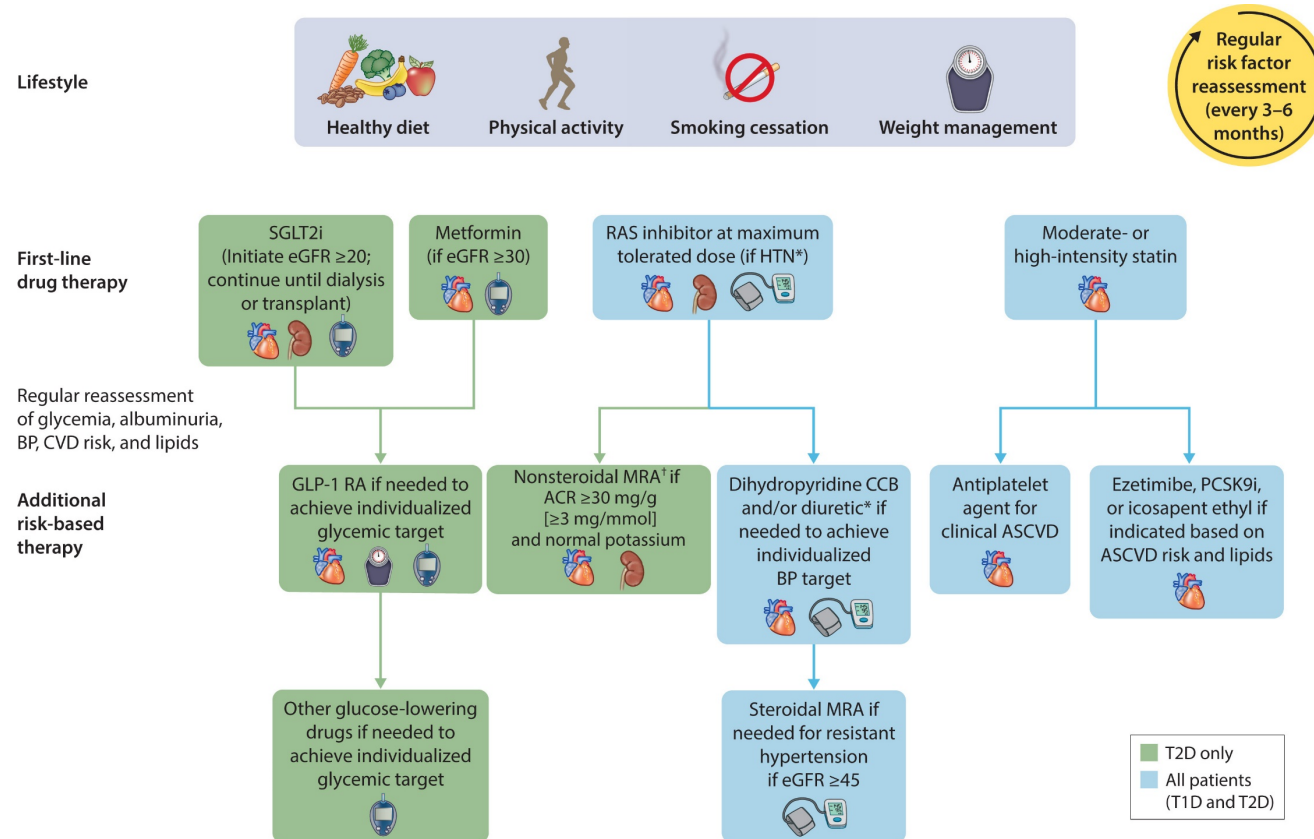
Conclusioni

- ✓ FLOW è il primo studio dedicato sugli esiti renali con un agonista del recettore GLP-1 per valutare gli esiti renali e cardiovascolari (CV) e la mortalità con semaglutide settimanale in persone affette da malattia renale cronica e diabete di tipo 2 (DM2)
- ✓ Arruolato pazienti con un NOTEVOLE BURDEN DI MALATTIA correlato al DM2 ,alle comorbidità e all'insufficienza renale cronica: il 93% ad alto/molto alto rischio di progressione della CKD, e il 48% dei pazienti con DM2 presentava un HbA1c $\geq 7,5\%$."

Semaglutide alla dose di 1 mg/ settimana per via s.c. reduce significativamente:

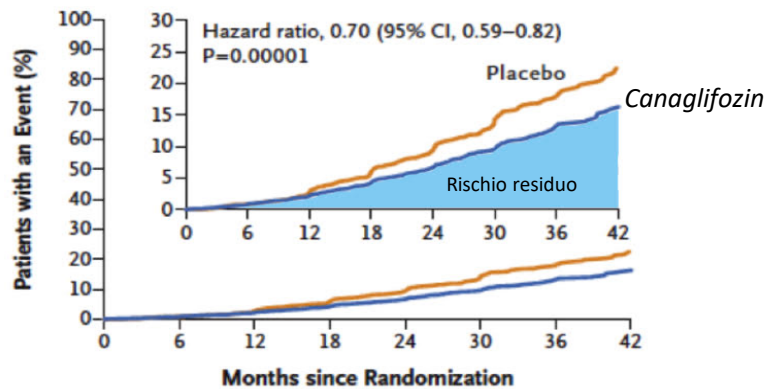
Outcome composito che include la progressione del danno renale, la morte CV e renale HR: 0.76 (95% CI, 0.66–0.88)	✓	24 % RRR
Tasso di declino annuale eGFR 1.16 ml/min/1.73 m ² (95% CI, 0.86–1.47)	✓	1.16 ml/min/1.73 m ² /anno
Rischio di MACE HR: 0.82 (95% CI, 0.68–0.98)	✓	18 % RRR
Morte da qualsiasi causa HR:0.80 (95% CI, 0.67–0.95)	✓	20 % RRR

SGLT-2i prima linea nel paziente con CKD eGFR ≥ 20 ml/min/1.73m² fino alla dialisi e al trapianto



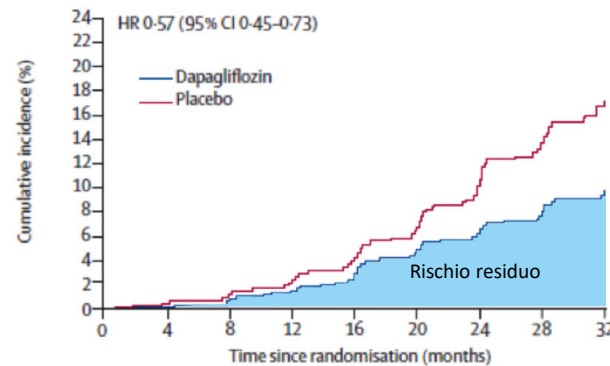
Despite SGLT-2i treatment being recommended for patient with CKD ad diabetes ¹, further treatment options are needed

CREEDENCE: Canagliflozin (+RASi)
vs placebo ²



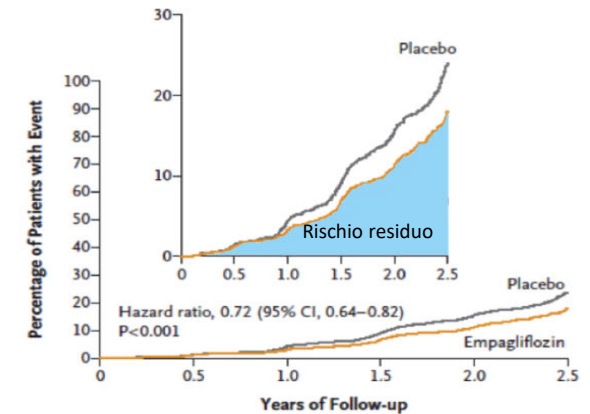
Outcome composito primario:
ESKD, Doubling of sCr or Death from
kidney/CV causes

DAPA-CKD: Dapagliflozin (+RASi)
vs placebo (T2D) subgroup ^{3,4}



Outcome composito secondario
renale: Sustained $\geq 50\%$ eGFR decline,
ESKD or renal death

EMPA KIDNEY: Empagliflozin (+RASi)
vs placebo ⁵



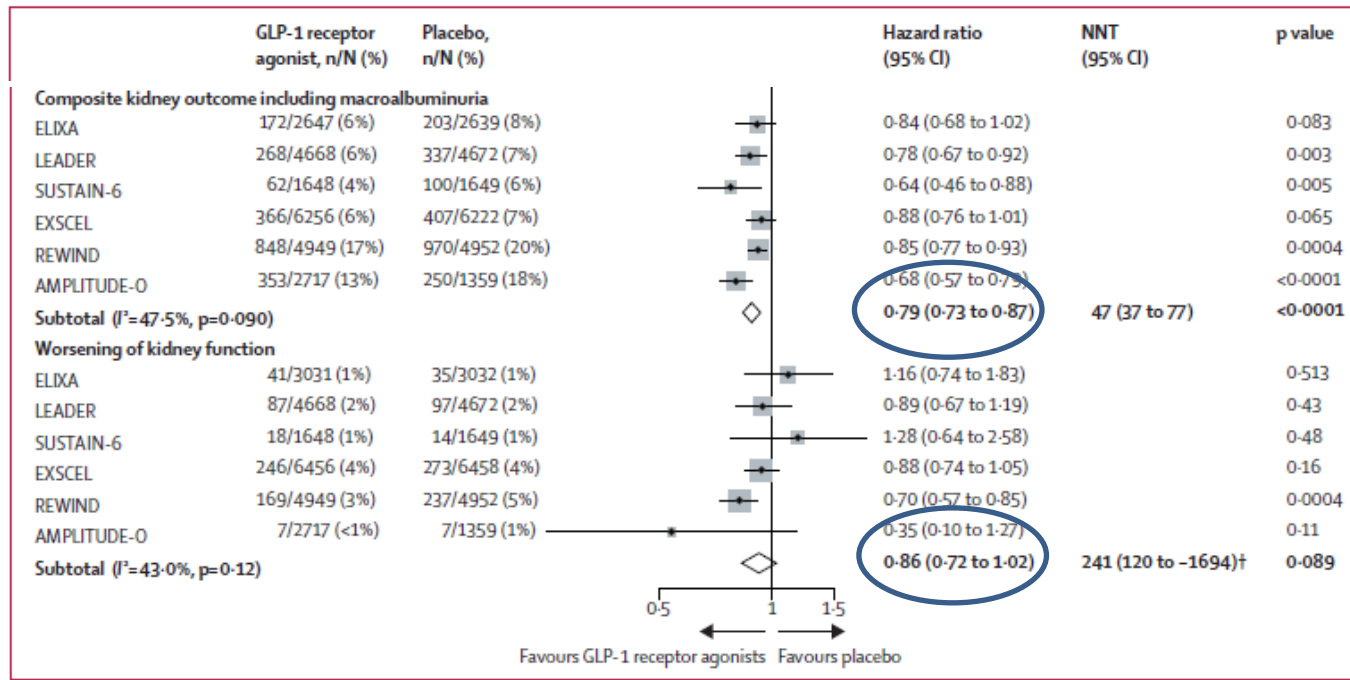
Outcome composito primario:
Kidney disease progression or CV
death

Progressione del danno renale o della failure renale in questi studi si attestava in circa il 7 % dei pazienti; eventi CV in circa 5-8 % (mediana del follow-up di circa 2 anni). ⁵Progressione di danno renale o morte per cause CV: 13 % (mediana del follow-up 2 anni)

Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials



**Protezione CV in 60.080 pazienti
trattati con GLP-1 RA**



Composite Kidney: RR reduction 21%

Peggioramento funzionalità renale:
- 14 % ns

*Outcome peggioramento di funzione renale:
Raddoppio della creatinina sierica o declino del 40 % eGFR*

Endpoints

Endpoint primario: riduzione eventi renali maggiori

Endpoint composito:

Riduzione di eGFR basale $\geq 50\%$ (CKD-EPI) per ≥ 28 giorni

Insorgenza di insufficienza renale terminale (inizio di terapia dialitica o trapianto renale) o riduzione eGFR < 15 mL/min/1.73 m² per ≥ 28 giorni

Morte correlate a cause renali

Morte CV

End point secondari: confirmatory secondary outcomes

Tasso di variazione annuale eGFR (CKD-EPI) (Total eGFR slope)

Tempo di incidenza di MACE (Infarto del miocardio acuto non fatale, ictus non fatale e morte per cause CV)

Morte per qualunque causa

Altri end point secondari : supportive secondary outcomes

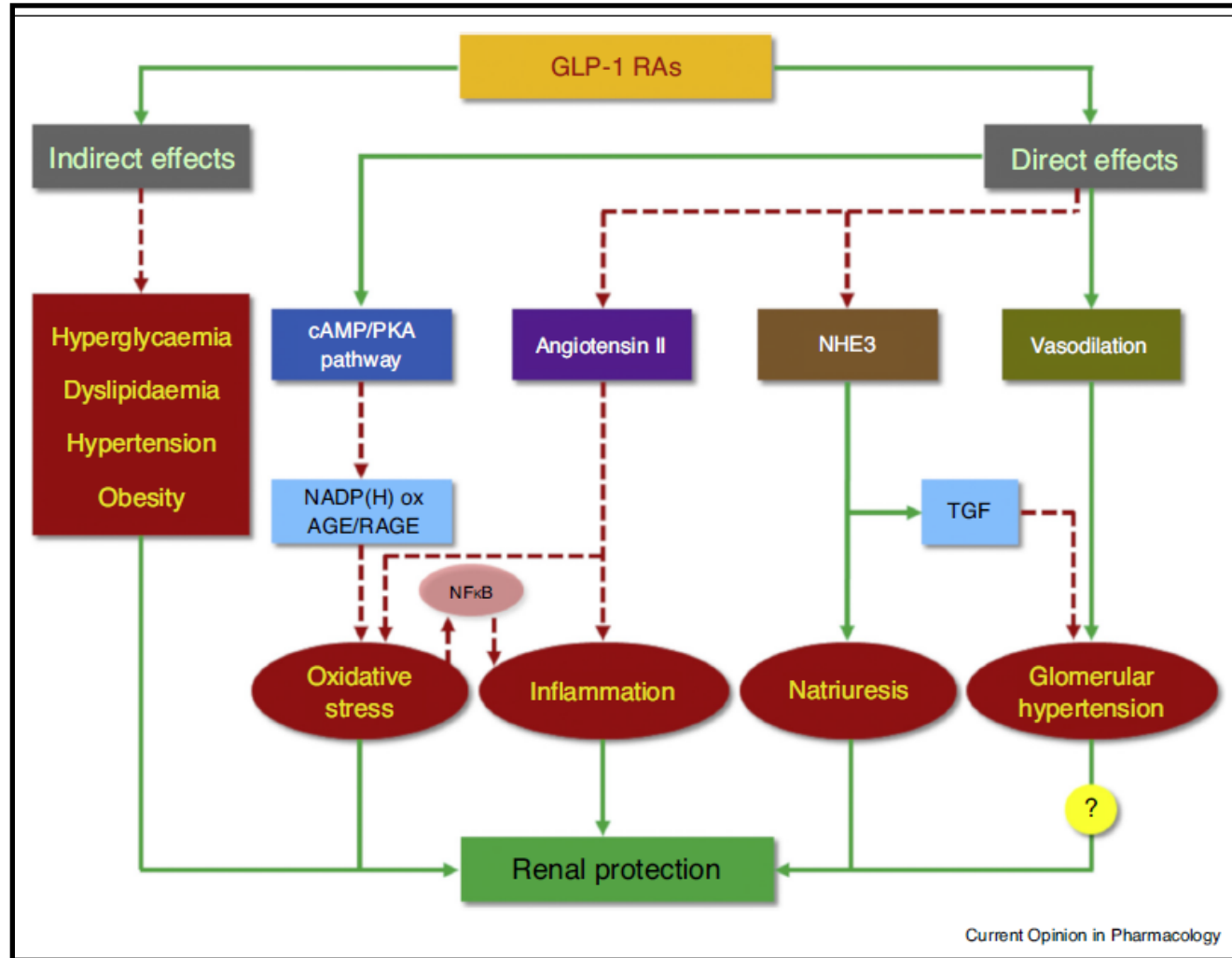
- Cambiamenti in eGFR (CKDEPI e cistatina C CKDEPI)

- Cambiamenti in: UACR, BMI, Hba1c, SBP, DBP
- Insorgenza di MALE (acute or chronic limb ischaemia hospitalisation)
- Numero di ipoglicemie severe

Safety

La sicurezza valutata raccogliendo dati degli eventi avversi gravi, eventi avversi che hanno postato a stop della terapia e tutti gli eventi avversi di particolare interesse

GLP1 RA: protezione a livello renale



GRAZIE

PER

L'ATTENZIONE