

# NOVITA' FLASH DAGLI STUDI CLINICI

## FLOW



CONGRESSO REGIONALE  
**SID-AMD**  
LAZIO

DIABETOLOGIA 2024:  
NUOVI SCENARI CLINICI  
E PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

ROMA, 29-30 NOVEMBRE 2024  
UNIVERSITÀ CAMPUS BIO-MEDICO DI ROMA

The poster features logos for SID (Società Italiana di Diabetologia), AMD (Associazione Medica Diabetologica), and the University of Rome. It includes a stylized illustration of the Colosseum and St. Peter's Basilica in Rome.

### 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

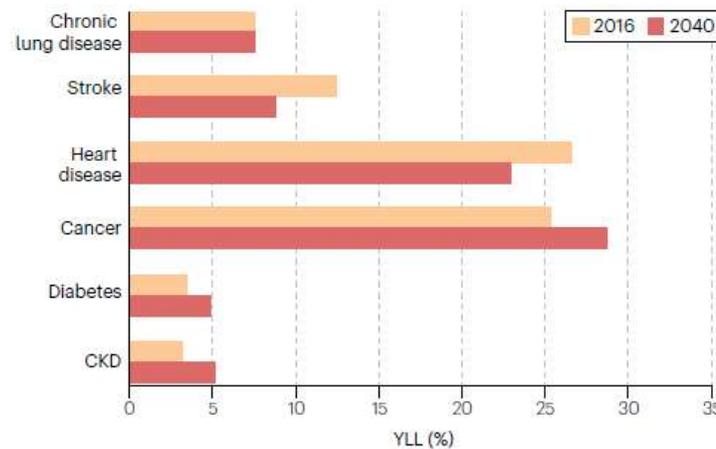
Prevalenza stimata a livello globale : 9 %<sup>1</sup>

- 1 su 10 a livello globale <sup>1</sup>



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

CKD e anni di vita persi:<sup>5</sup>



## 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

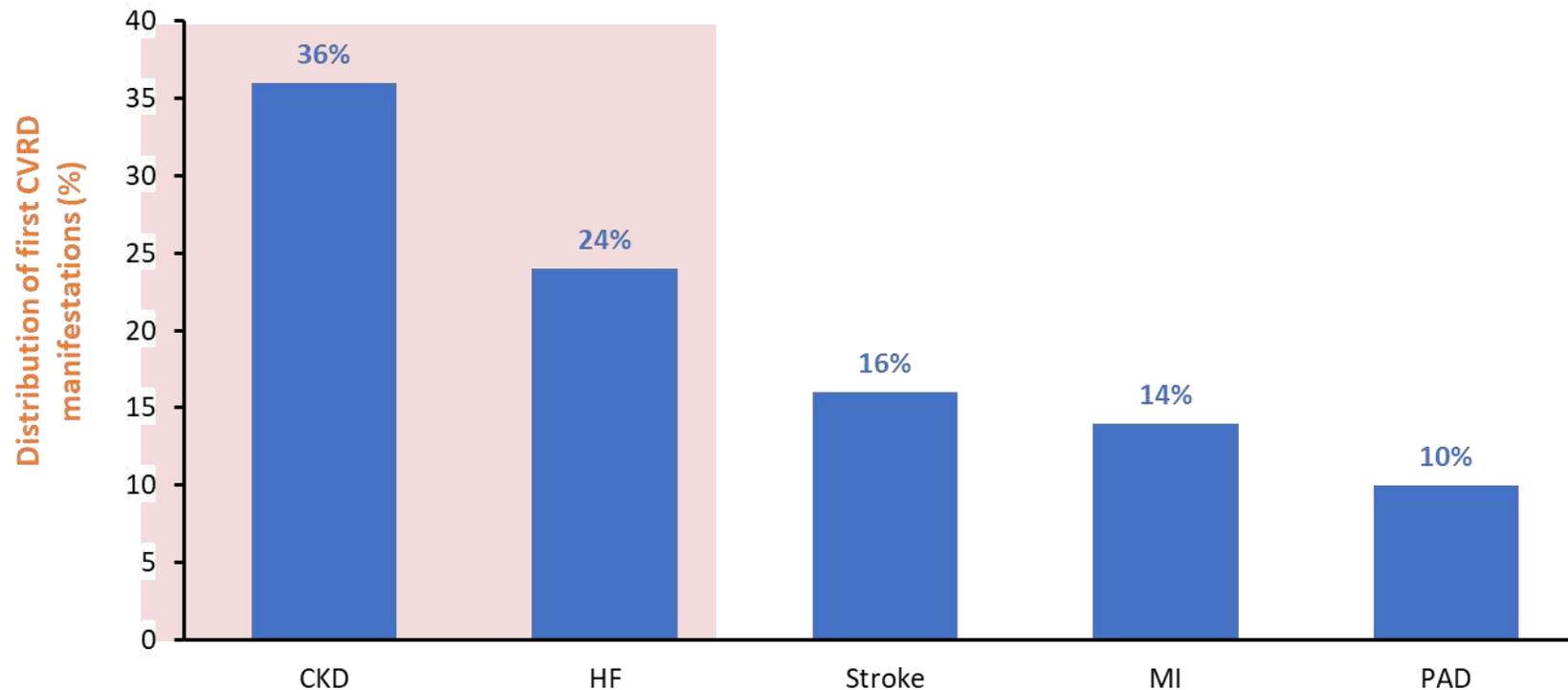
WHO: proposto di aggiungere CKD alle 4 principali NCDs (non-communicable diseases) :

**Cancro, Malattie CV, Patologie croniche respiratorie, Diabete**

per promuovere programmi di screening e invio precoce ai nefrologi<sup>5</sup>

# 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 ≤10 % (86 mmol/mol)
- IRC (eGFR ≥50 ≤ 75 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> e UACR >300 < 5000 mg/gr

o

eGFR ≥25 ≤ 50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> 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

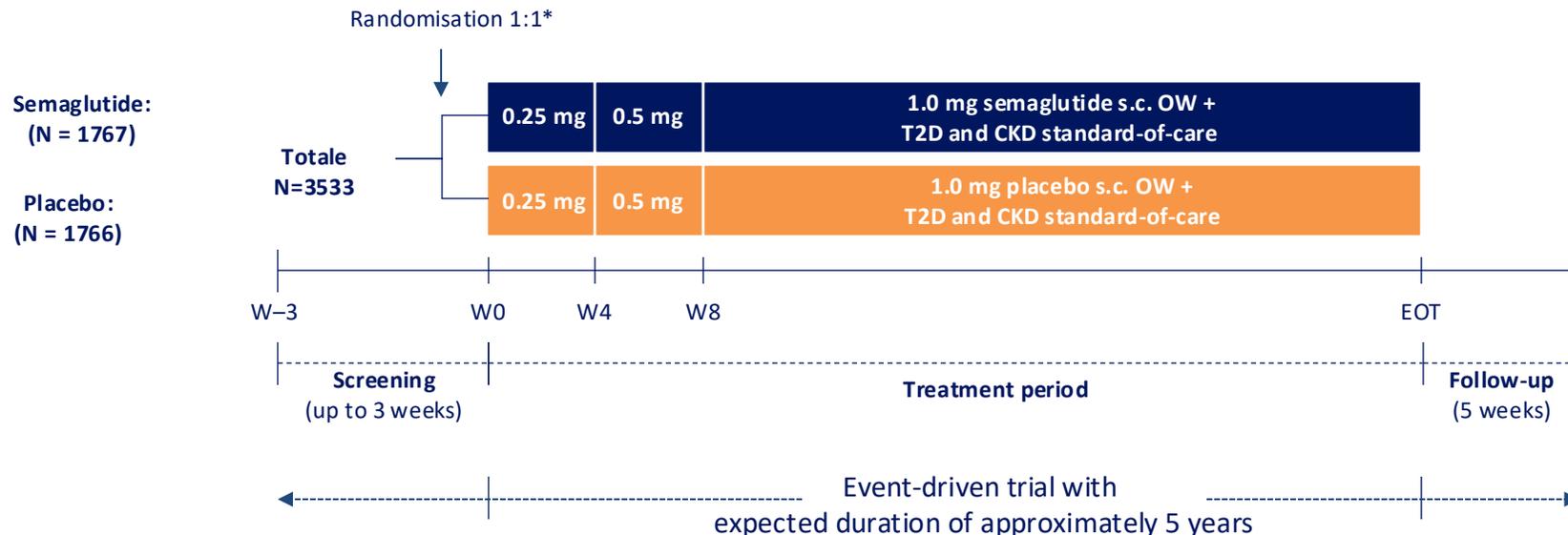
Obiettivo

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  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> )	≥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)	805 (25.6)
	≥15—<30	7 (0.2)	87 (2.5)	306 (8.6)
	<15	NA	NA	NA

**FLOW population** (highlighted in the original image)

■ 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%)

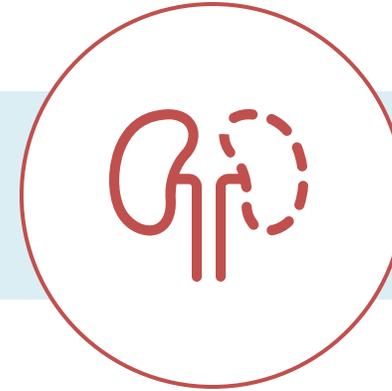
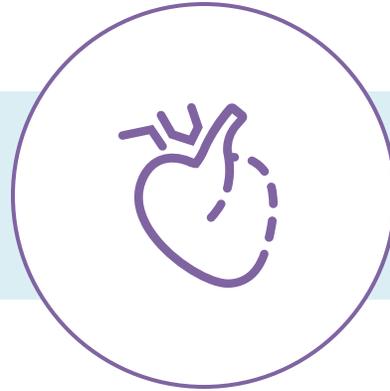
# Caratteristiche dei pazienti al baseline



FLOW ha arruolato  
soggetti con CKD e  
DM2



I pazienti arruolati presentavano un notevole burden  
correlato al:  
**Dm2 e comorbidità**  
48% con HbA<sub>1c</sub> ≥7.5%  
Diagnosi di Dm2 da ≥15 anni  
Progresso infarto del miocardio, stroke o insufficienza  
cardiaca (42%)



I pazienti arruolati  
presentavano un notevole  
burden correlato alla:  
**IRC**  
eGFR medio: 47  
mL/min/1.73m<sup>2</sup>  
UACR medio: 567.6 mg/g

93% a rischio alto/molto  
alto di progressione di CKD  
(68.2 % a rischio molto alto)



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  $\geq 28$  giorni
- Insorgenza di insufficienza renale terminale (inizio di terapia dialitica o trapianto renale) o riduzione eGFR  $< 15$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> per  $\geq 28$  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

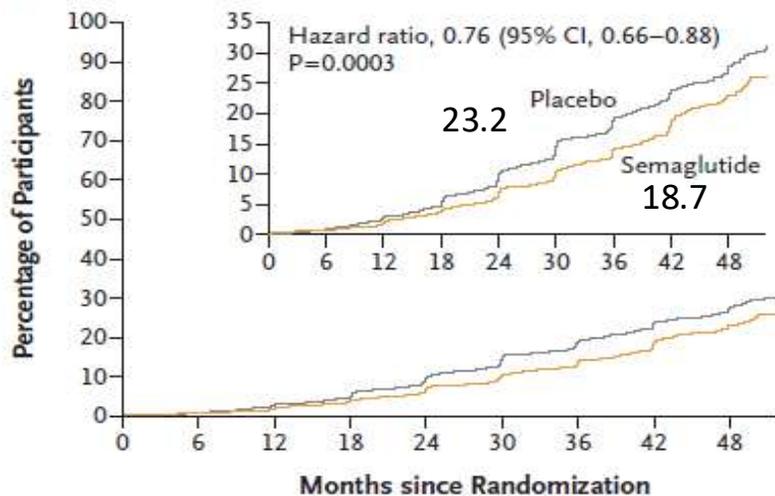
## Safety

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

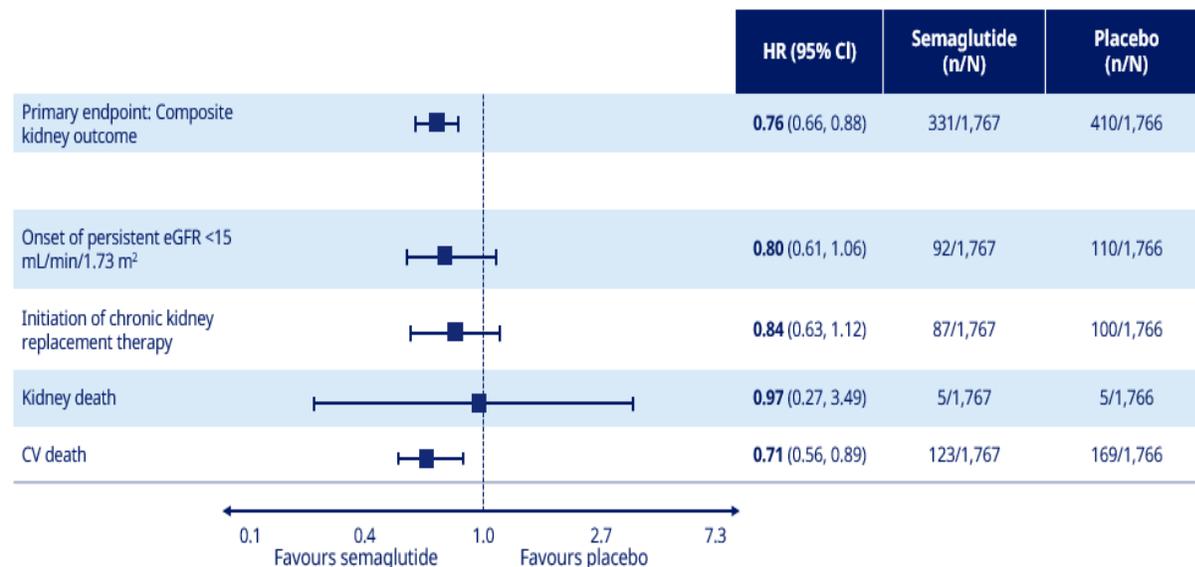
Incidenza ridotta del 24 % nel gruppo trattato con sema (331 vs 410)

First Major Kidney Disease Event



No. at Risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48
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  $\geq 28$  giorni

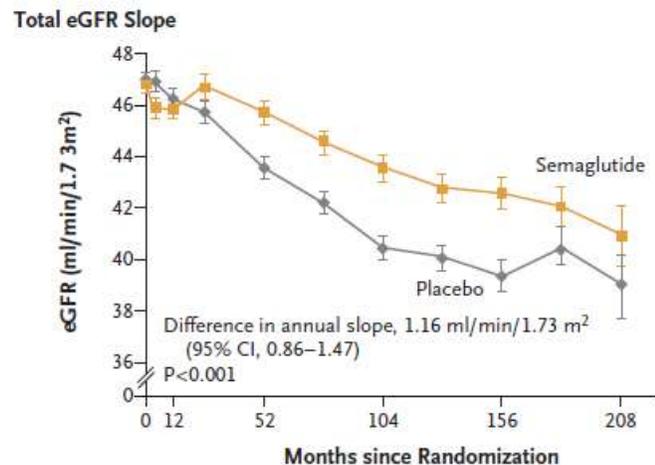
Insorgenza di insufficienza renale terminale (inizio di terapia dialitica o trapianto renale) o riduzione eGFR  $<15$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> per  $\geq 28$  giorni

Morte correlate a cause renali

Morte CV

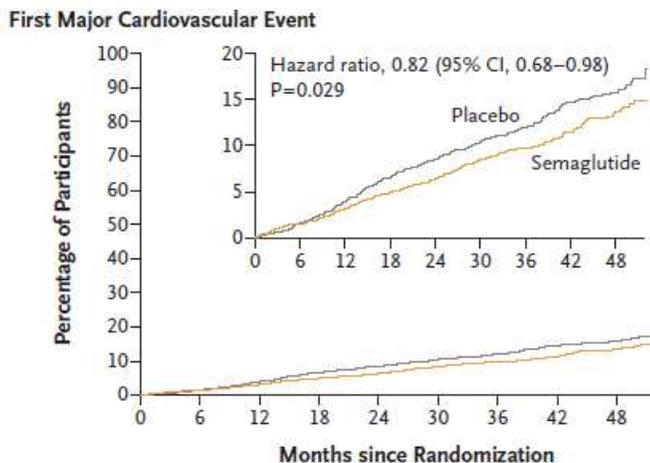
- **NNT (Number Need To Treat) per prevenire un evento primario in 3 anni era di 20**

# End point secondari



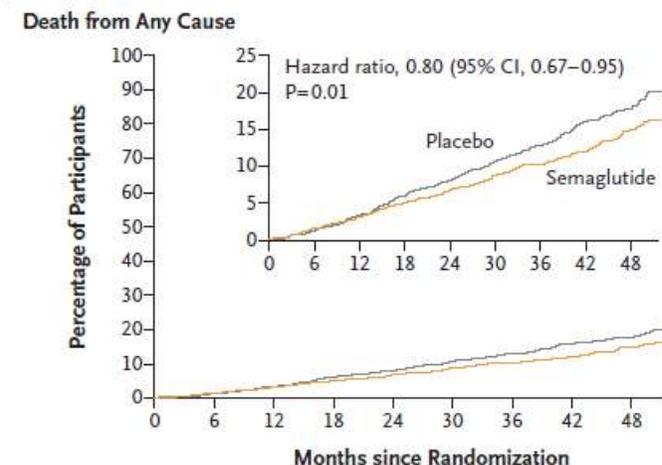
No. at Risk	
Placebo	1766 1663 1573 1609 1490 1441 1284 876 609 199
Semaglutide	1766 1665 1590 1606 1521 1468 1345 952 651 218

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



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)

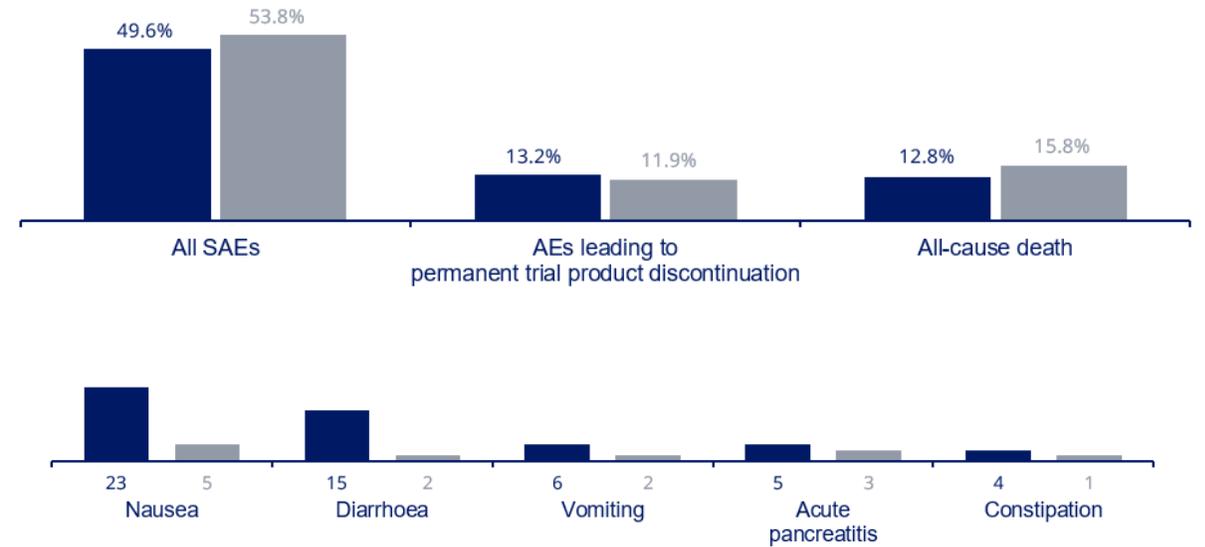


No. at Risk	
Placebo	1766 1737 1697 1641 1601 1544 1185 772 437
Semaglutide	1767 1739 1703 1665 1627 1583 1234 838 460

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 %)

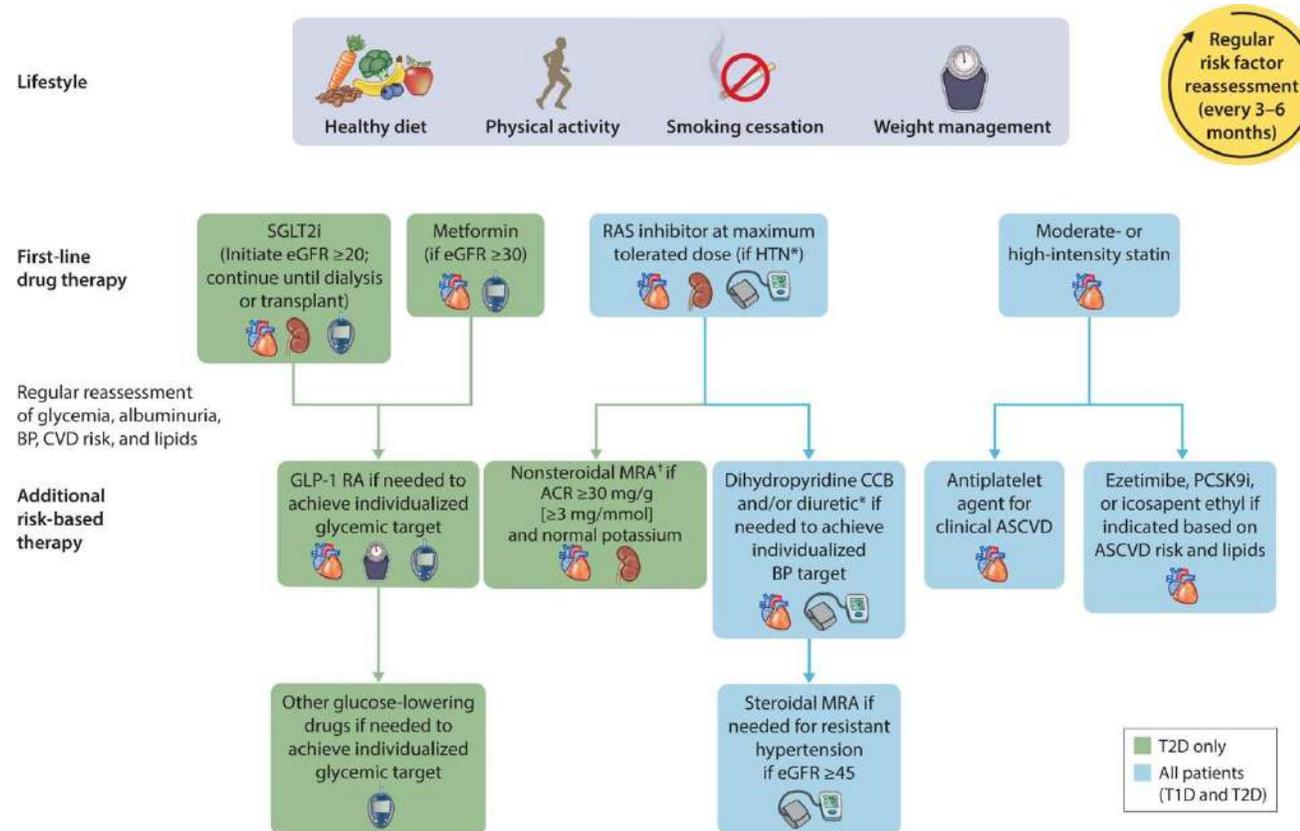
# Conclusioni

- ✓ 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:*

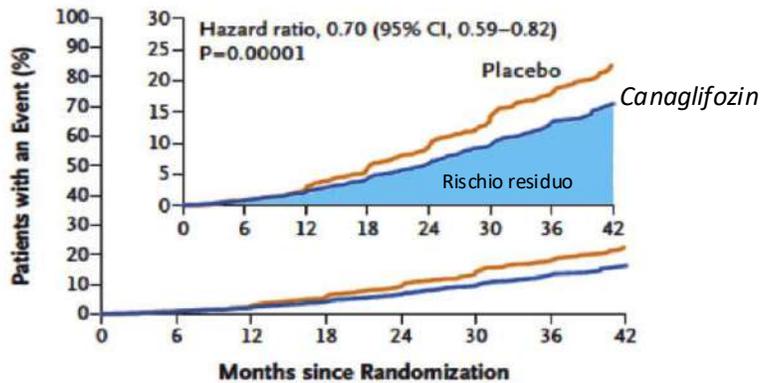
Outcome composito che include la progressione del danno renale, la morte CV e renale HR: 0.76 (95% CI, 0.66–0.88)	✓	24 % RRR
Tasso di declino annuale eGFR 1.16 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> (95% CI, 0.86–1.47)	✓	1.16 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> /anno
Rischio di MACE HR: 0.82 (95% CI, 0.68–0.98)	✓	18 % RRR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

# SGLT-2i prima linea nel paziente con CKD eGFR $\geq 20$ ml/min/1.73m<sup>2</sup> fino alla dialisi e al trapianto



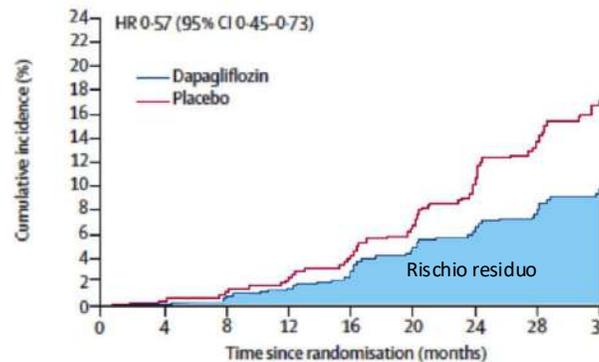
# Despite SGLt-2i treatment being recommended for patient with CKD ad diabetes <sup>1</sup>, further treatment options are needed

CREEDENCE: Canaglifozin (+RASi) vs placebo <sup>2</sup>



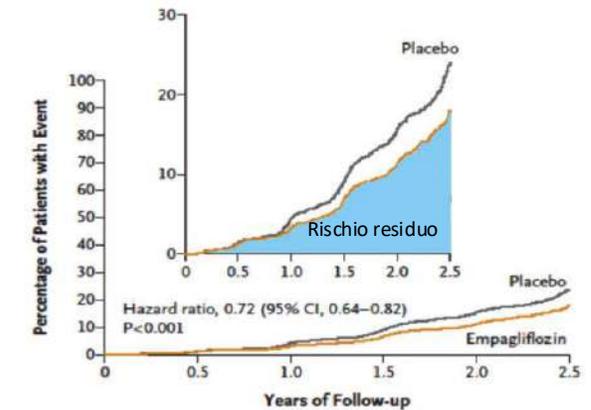
Outcome composito primario:  
ESKD, Doubling of sCR or Death from kidney/CV causes

DAPA-CKD: Dapaglifozin (+RASi) vs placebo (T2D) subgroup <sup>3,4</sup>



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

EMPA KIDNEY: Empaglifozin (+RASi) vs placebo <sup>5</sup>



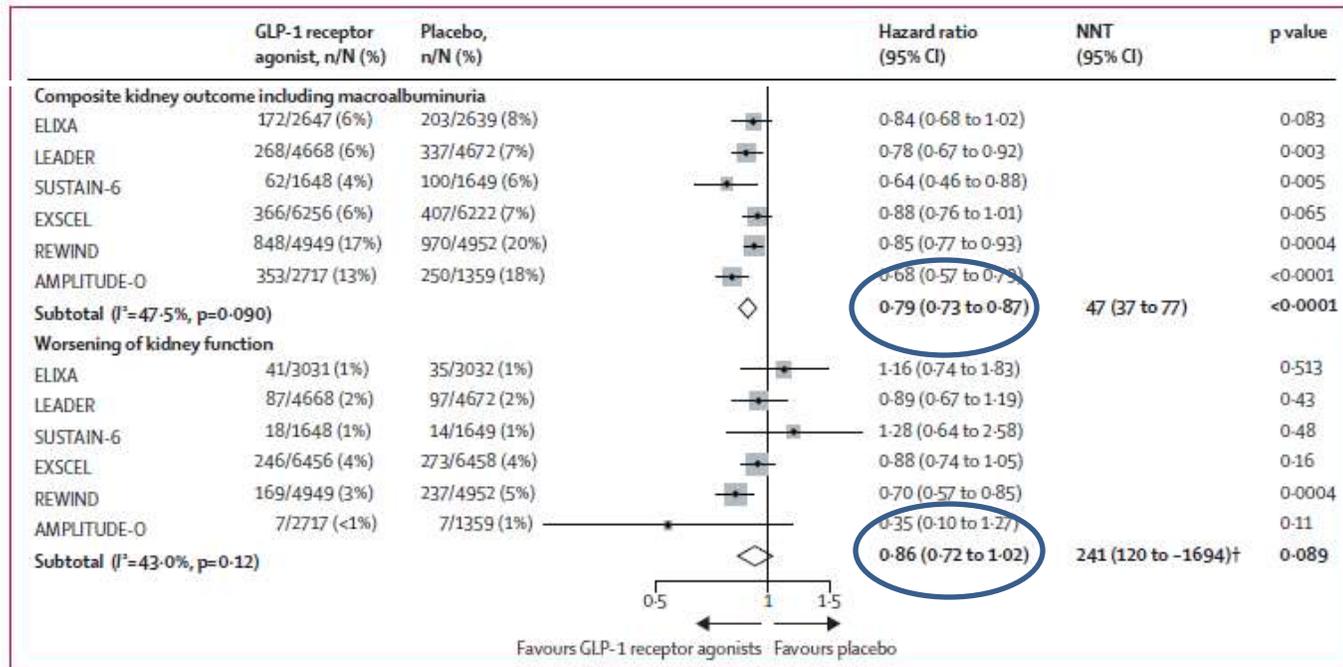
Outcome composito primario:  
Kidney disease progression or CV death

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). <sup>5</sup>Progressione 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  $\geq 28$  giorni

Insorgenza di insufficienza renale terminale (inizio di terapia dialitica o trapianto renale) o riduzione eGFR  $< 15$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> per  $\geq 28$  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**

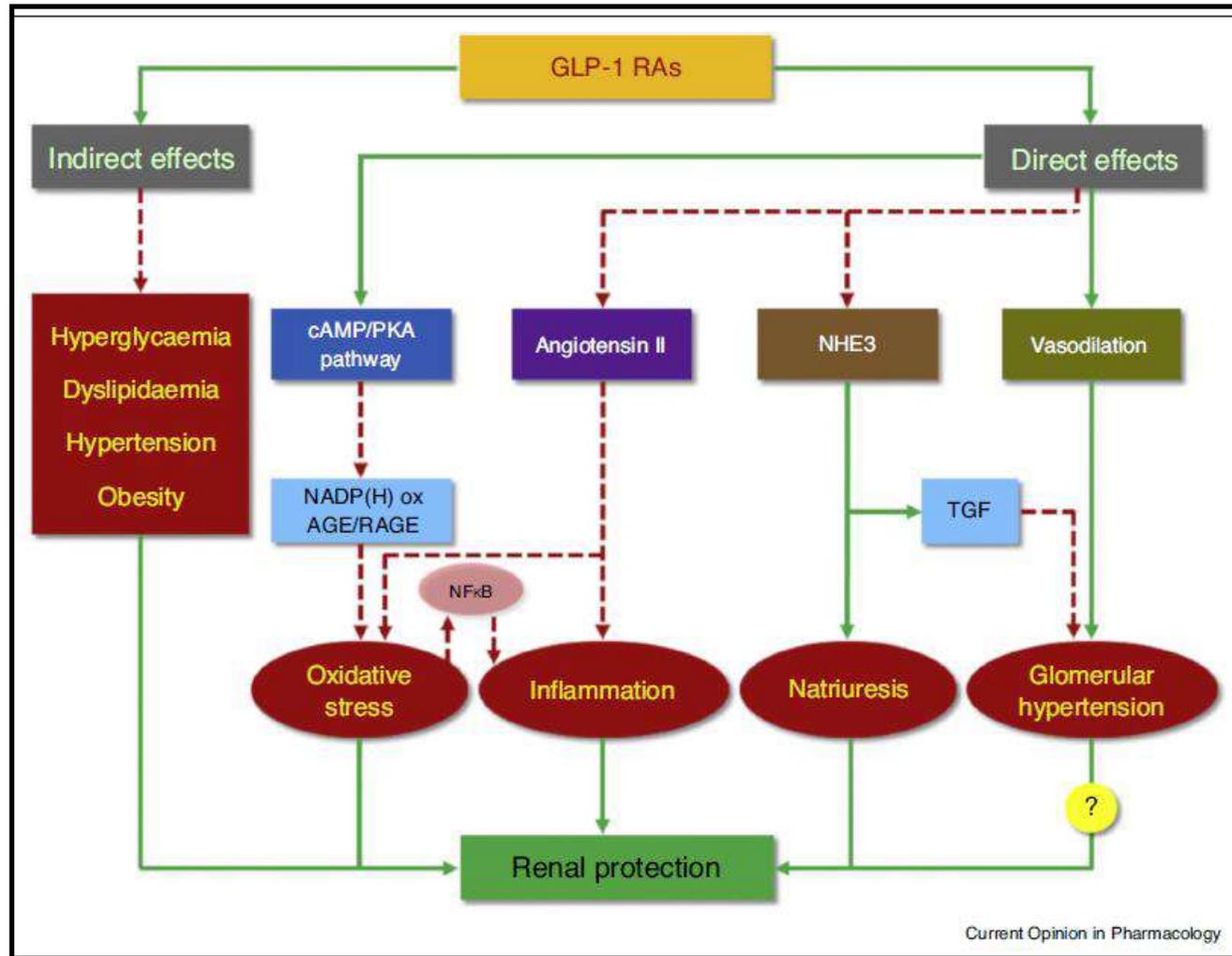
- Cambiamenti in eGFR (CKD-EPI e cistatina C CKD-EPI)

- 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**