

RESEARCH ARTICLE

Applicabilità dei CVOT sugli SGLT-2i in un ambito di popolazione real world di pazienti con diabete tipo 2

CVOTs applicability on SGLT-2i in a real world population of type 2 diabetes patients

V. Manicardi¹, R. Candido², D. Cucinotta³, A. Nicolucci⁴, A. Rocca⁵, M.C. Rossi⁴, F. Tuccinardi⁶

¹ Coordinatore Annali AMD - Reggio Emilia. ² Centro Diabetologico Distretto 3, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste. ³ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina. ⁴ CORESEARCH – Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara. ⁵ Struttura Semplice Diabetologia e Malattie Metaboliche “Giovanni Segalini”, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo, ASST Nord Milano. ⁶ Struttura Complessa Diabetologia, Ospedale di Formia, Azienda USL Latina.

Corresponding author: manicardivaleria@gmail.com

Abstract

OBJECTIVE OF THE STUDY To evaluate the generalizability of the results of recent CVOTs on SGLT2i (EMPA-REG OUTCOMES, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 and VERTIS-CV) in patients with T2DM in the real world.

DESIGN AND METHODS Database of AMD Annals 2018 was used in this study, including all patients cared for by 222 diabetes centers during 2016. Starting from the eligibility criteria adopted in the different trials, the analysis aimed to identify the subjects potentially eligible for each trial, compare their characteristics with those of the population recruited in the trials, and evaluate the current use of these drugs among the potentially eligible patients registered in AMD Annals database.

RESULTS The evaluable cases (i.e. presence of information on all eligibility criteria) ranged from 149.064 for the CANVAS to the 342.205 subjects for the EMPAREG-OUTCOME. Overall, the eligible patients in AMD Annals ranged from 40,039 for the EMPAREG OUTCOME study (11.7%) to 144,166 (55.9%) for DECLARE-TIMI 58. The percentage of patients actually treated ranged from 4.4% (6.373) for DECLARE-TIMI 58 to 6.6% (2.917) for CANVAS. As compared to RCTs’ populations, AMD Annals population was older, included a larger proportion of women, showed slightly lower BMI and better metabolic control, and longer diabetes duration. Prevalence of major cardio-cerebrovascular events was lower, while the percentage of subjects with peripheral vasculopathy was higher; the proportion of subjects with reduced glomerular filtrate or albuminuria and diabetic retinopathy was higher.

CONCLUSIONS The generalizability of CVOTs’ results to the real world patients is only partial, because the populations are quite different. A very low clinical use of SGLT-2i is documented. This is at least in part due to the strict AIFA criteria for reimbursement, which reduce the pro-



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation V. Manicardi, R. Candido, D. Cucinotta, A. Nicolucci, A. Rocca, M.C. Rossi, F. Tuccinardi (2019). Applicabilità dei CVOT sugli SGLT-2i in un ambito di popolazione Real World di pazienti con diabete tipo 2. JAMD Vol. 22/1-2

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received April, 2019

Accepted May, 2019

Published June, 2019

Copyright © 2019 Manicardi et al. This is an open access article edited by AMD, published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

portion of patients who could benefit from treatment with SGLT2i on major cardiovascular events and mortality; however, an identical advantage of the treatment obtained in RCTs cannot be hypothesized in the AMD Annals population.

KEY WORDS type 2 diabetes; CVOT; real world; generalizability; SGLT2i.

Riassunto

OBIETTIVO DELLO STUDIO Valutare la trasferibilità dei risultati dei recenti CVOT su SGLT2i (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 e VERTIS-CV) alla normale pratica clinica, in pazienti con DM2 del mondo reale.

DISEGNO E METODI Per questa analisi sono stati utilizzati i dati degli Annali AMD 2018, riferiti a pazienti attivi nell'anno 2016 su 222 servizi di diabetologia. Partendo dai criteri di eleggibilità adottati nei diversi trials, l'analisi intende: individuare i soggetti potenzialmente eleggibili per ciascuna sperimentazione, confrontandone le caratteristiche con quelle della popolazione reclutata nei trials; valutare l'uso corrente di questi farmaci tra i pazienti "eleggibili".

RISULTATI I casi valutabili (presenza di informazioni su tutti i criteri di eleggibilità) variano dai 149.064 del CANVAS ai 342.205 soggetti di EMPAREG OUTCOME. Complessivamente, i soggetti degli Annali "eleggibili" variano dai 40.039 per lo studio EMPAREG OUTCOME (11,7%) ai 144.166 (55,9%) per DECLARE-TIMI 58. La percentuale dei pazienti effettivamente trattati passa dal 4,4% (6.373) per DECLARE-TIMI 58 al 6,6% (2.917) per CANVAS. La popolazione Annali, rispetto agli RCT, risulta più anziana, con prevalenza di donne analoga o superiore, con BMI leggermente più basso e con migliore controllo metabolico, nonostante maggiore durata del diabete. È più bassa la prevalenza di eventi cardio-cerebrovascolari maggiori, mentre è analoga o più elevata la percentuale di soggetti con vasculopatia periferica. Risulta invece maggiore la quota di soggetti con filtrato glomerulare ridotto o con albuminuria e retinopatia diabetica.

CONCLUSIONI La trasferibilità dei CVOT nel mondo reale è solo parziale, perché ricade su popolazioni in parte differenti. L'impiego clinico ancora molto basso degli SGLT-2i, dovuto anche alla "restrizione" della rimborsabilità per la normativa AIFA, riduce la quota dei soggetti che potrebbero beneficiare dei vantaggi su eventi cardiovascolari maggiori e mortalità, anche se non è attualmente possibile ipotizzare l'ottenimento di un analo-

go beneficio, nella popolazione degli Annali, nel caso venissero applicate le medesime modalità di trattamento degli RCT.

PAROLE CHIAVE diabete T2; CVOT; real world; trasferibilità; SGLT2i.

Introduzione

Il miglioramento degli esiti cardiovascolari (CV) nel diabete di tipo 2 (DM2) è un obiettivo ormai consolidato della cura della malattia. A seguito dei Cardiovascular Outcome Trials (CVOT) richiesti dagli enti regolari per la valutazione della sicurezza CV dei farmaci, le prospettive terapeutiche del DM2 hanno subito profonde modifiche, passando dal semplice obiettivo glicemico ad un approccio più olistico di beneficio a lungo termine sulle complicanze. Tra i nuovi farmaci testati nell'ambito dei CVOT, gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) sono, assieme agli agonisti recettoriali del glucagon-like peptide 1 (GLP1), quelli che hanno mostrato i risultati migliori, documentando non solo l'assenza di un eccesso di rischio CV rispetto al placebo, ma anche un ruolo protettivo sull'endpoint primario composito (morte CV, infarto del miocardio e ictus) o sulle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco.

Il beneficio degli SGLT2i è legato al meccanismo d'azione di tali farmaci, che abbassano la glicemia riducendo il riassorbimento di glucosio dal tubulo renale prossimale nel rene, con conseguente escrezione del glucosio in eccesso nelle urine ed effetti positivi conseguenti sul peso corporeo e la pressione arteriosa.

Finora sono stati conclusi 3 diversi CVOT: EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin), CANVAS (canagliflozin), DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozin), mentre un quarto studio (VERTIS-CV, ertugliflozin) è ancora in corso⁽¹⁻⁶⁾.

Tutti questi studi hanno coinvolto pazienti con pregresso evento cardiovascolare maggiore o ad alto rischio cardiovascolare. Lo studio EMPA-REG OUTCOME ha arruolato adulti con storia di infarto del miocardio, presenza di malattia coronarica, angina, ictus o arteriopatia periferica. Sono stati inclusi oltre 7.000 pazienti con un'età media di 63 anni^(1,2). Nello studio CANVAS sono stati inclusi due sottogruppi di pazienti: età di 30 anni o più con storia di malattia vascolare aterosclerotica sintomatica oppure età di 50 anni o più, senza storia nota di malattia vascolare aterosclerotica sintomatica ma con due o più fattori di rischio

pre-specificati in aggiunta al diabete. Sono stati inclusi più di 10.000 pazienti con un'età media di 63 anni, dei quali il 66% presentava storia di malattia vascolare aterosclerotica sintomatica⁽³⁾. Lo studio DECLARE-TIMI 58 ha incluso un'ampia popolazione di soggetti di mezza età o anziani, con o senza storia di malattia cardiovascolare. Sono stati inclusi oltre 17.000 pazienti di età media di 64 anni, dei quali il 41% con storia pregressa di malattia cardiovascolare e il 59% con fattori di rischio cardiovascolare multipli^(4,5). Infine, lo studio VERTIS-CV ha arruolato solo pazienti con pregresso evento cardiovascolare, per un totale di oltre 8.000 soggetti di età media di 64 anni⁽⁶⁾.

Gli studi portati a termine hanno dimostrato una riduzione significativa verso placebo del rischio dell'endpoint primario composito del 14% sia nell'EMPA-REG che nel CANVAS, mentre nel DECLARE TIMI è stata evidenziata una riduzione del 17% del rischio di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

Nonostante le linee-guida emanate da FDA per standardizzare il disegno e la conduzione dei CVOT, esistono sostanziali differenze tra questi trial in termini di criteri di selezione dei pazienti eleggibili (età, HbA1c di partenza, definizione di rischio CV e presenza dei fattori di rischio). Questo aspetto è critico per ragionare sulla generalizzabilità e la trasferibilità dei risultati alla popolazione reale vista negli ambulatori di diabetologia.

L'analisi proposta, con l'obiettivo di fornire uno strumento di interpretazione pratica delle tante evidenze scientifiche provenienti dalla letteratura, è rivolta a valutare l'applicabilità di diversi studi clinici SGLT-2i CVOT in un ambito di popolazione di pazienti con DM2 in condizioni di normale pratica clinica. Essa punta ad identificare in particolare l'applicabilità degli studi: EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE e VERTIS in pazienti adulti sulla base dei dati disponibili nel registro Annali AMD, fonte ampiamente rappresentativa della realtà assistenziale diabetologica italiana.

Obiettivo di questa analisi è valutare la trasferibilità dei risultati dei CVOT su SGLT2i alla normale pratica clinica, in pazienti con DM2 del mondo reale.

Partendo dai criteri di eleggibilità adottati nei diversi studi, l'analisi intende:

- esaminare le percentuali di pazienti registrati nel database Annali AMD potenzialmente eleggibili per ciascuna sperimentazione
- confrontare le caratteristiche della popolazione eleggibile registrata nel database Annali con quelle della popolazione reclutata nei trial

- valutare l'uso corrente di questi farmaci tra i pazienti che soddisfano i criteri di eleggibilità degli studi.

Materiali e metodi

In questo studio sono stati utilizzati i dati degli Annali 2018, riferiti ai pazienti attivi nell'anno 2016.

Il database utilizza i dati raccolti nel corso della normale pratica clinica da 222 servizi di diabetologia diffusi sul territorio italiano, che hanno ottenuto la autorizzazione dei Comitati Etici delle Aziende Sanitarie di appartenenza.

Per poter partecipare all'iniziativa, i centri dovevano essere dotati di sistemi informativi (cartella clinica informatizzata) in grado di garantire, oltre alla normale gestione dei pazienti in carico, l'estrazione standardizzata delle informazioni necessarie alla costituzione del File Dati AMD. Quest'ultimo rappresenta lo strumento conoscitivo di base, poiché fornisce tutte le informazioni necessarie per la descrizione delle caratteristiche socio-demografiche e cliniche considerate.

Questa analisi riguarda i pazienti con DM2 "attivi" nell'anno indice 2016, vale a dire tutti i pazienti con almeno una prescrizione di farmaci per il diabete nell'anno 2016 e almeno un altro tra i seguenti parametri: peso e/o pressione arteriosa. Rispetto alle edizioni precedenti, il criterio di paziente attivo è cambiato per adeguarsi alla nuova pratica clinica in cui avere valori di laboratorio sul controllo metabolico nella cartella clinica elettronica non implica necessariamente, in molte realtà, l'esecuzione di una visita specialistica (trasferimento automatico dei dati di laboratorio sulla cartella clinica). Il nuovo criterio è stato quindi concordato con i diabetologi per catturare il numero di pazienti che hanno effettivamente eseguito almeno una visita in ambulatorio nel periodo in esame.

I dati analizzati riguardano caratteristiche socio-demografiche (età, sesso), e parametri clinici (durata del diabete, valori medi di BMI, HbA1c, pressione arteriosa, profilo lipidico, albuminuria, filtrato glomerulare).

Se non riportati sulla cartella clinica, i valori di LDL sono stati calcolati utilizzando la formula di Friedewald.

Il filtrato glomerulare (GFR) è stato calcolato con la formula CKD-EPI.

I farmaci anti-iperglicemizzanti, anti-ipertensivi, ipolipemizzanti ed antiaggreganti sono stati classificati attraverso i codici ATC, gli eventi cardiovascolari attraverso i codici ICD9-CM.

Il denominatore delle analisi è costituito dai pazienti con almeno una rilevazione di questi parametri durante l'anno indice. In caso uno stesso paziente abbia eseguito più visite nel corso dell'anno indice, sono state valutate le rilevazioni più prossime all'inizio della terapia con SGLT2i.

Le complicanze sono state classificate secondo le codifiche ICD-9CM.

In tabella 1 sono espresse le analogie e differenze tra i 4 CVOT considerati in relazione al disegno degli studi e in tabella 2 le analogie e differenze tra i 4 CVOT considerati in relazione alla popolazione arruolata e ai risultati ottenuti.

HbA1c compresi fra 7% e 10%, mentre circa uno su quattro presenta un evento cardiovascolare accertato.

Complessivamente, all'interno della popolazione Annali AMD con DM2, 40.039 soggetti (11,7%) soddisfano i criteri di eleggibilità dello studio EMPAREG OUTCOME (Figura 1). Tra i soggetti che soddisfano i criteri di eleggibilità, 2.073 (5,2%) risultano trattati con SGLT2i.

Dal confronto fra la popolazione degli Annali AMD potenzialmente eleggibile e quella effettivamente reclutata nello studio EMPAREG OUTCOME emergono numerose differenze (Tabella 3)⁽²⁾. In particolare, la popolazione Annali AMD risulta più anziana rispetto a quella del trial, con una analoga prevalenza di donne, con un BMI leggermente più basso e con migliore controllo metabolico. Nella popolazione italiana risulta sostanzialmente più bassa la prevalenza di eventi cardio-cerebrovascolari maggiori, mentre è più elevata la percentuale di soggetti con vasculopatia periferica. Probabilmente per

Risultati

1. STUDIO EMPA-REG OUTCOME

I casi valutabili (presenza di informazioni su tutti i criteri di eleggibilità) sono risultati pari a 342.205 soggetti. La metà dei pazienti presenta valori di

Tabella 1 | Analogie e differenze tra i 4 CVOT considerati in relazione al disegno degli studi.

	EMPA-REG outcome	CANVAS program	DECLARE-timi 58	VERTIS-CV
SGLT2i in studio	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin	Ertugliflozin
Gruppo di controllo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
N	7.020	10.142	17.160	8.238
Setting	590 centri in 42 Paesi	667 centri in 30 Paesi	882 centri in 33 Paesi	34 Paesi
Endpoint primario	Morte CV, infarto non fatale, ictus non fatale	Morte CV, infarto non fatale, ictus non fatale	Morte CV, infarto non fatale, ictus non fatale	Morte CV, infarto non fatale, ictus non fatale

Tabella 2 | Analogie e differenze tra i 4 CVOT considerati in relazione alla popolazione arruolata e ai risultati ottenuti.

Endpoint	EMPA-REG outcome	CANVAS PROGRAM	DECLARE-TIMI 58	VERTIS-CV
	Roberto Cocchi	Canagliflozin	Dapagliflozin	Ertugliflozin
Età media (anni)	63	63	65	64
HbA1c media (%)	8,1	8,2	8,3	8,3
Stato cardiovascolare (%)				
Malattia CV accertata	>99%	66%	41%	>99%
Fattori di rischio multipli	-	34%	59%	-
MACE (Mortalità CV + infarto non fatale + ictus non fatale)*	0,86 (0,74-0,99)	0,86 (0,75-0,97)	0,93 (0,84-1,03)	-
Mortalità CV*	0,62 (0,49-0,77)	0,87 (0,72-1,06)	0,98 (0,82-1,17)	-
Mortalità totale*	0,68 (0,57-0,82)	0,87 (0,74-1,01)	0,93 (0,82-1,04)	-
Ospedalizzazione per scompenso cardiaco*	0,65 (0,50-0,85)	0,67 (0,52-0,87)	0,73 (0,61-0,88)	-

*Hazard ratio e intervallo di confidenza al 95%

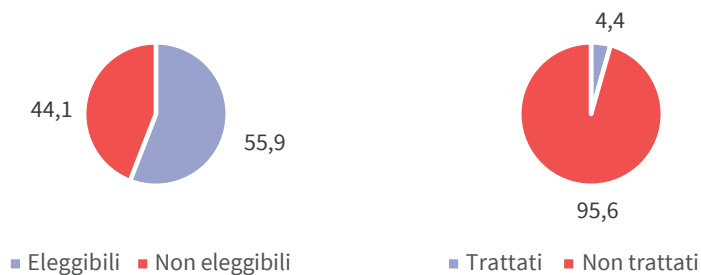
Soggetti complessivamente eleggibili per lo studio EMPAREG OUTCOME e trattati con SGLT2i tra i soggetti eleggibili



Soggetti complessivamente eleggibili per lo studio CANVAS e trattati con SGLT2i tra gli eleggibili



Soggetti complessivamente eleggibili per lo studio DECLARE-TIMI 58 e trattati con SGLT2i tra gli eleggibili



Soggetti complessivamente eleggibili per lo studio VERTIS-CV e trattati con SGLT2i tra gli eleggibili



Figura 1 | Pazienti eleggibili per i 4 CVOT e pazienti trattati tra gli eleggibili.

Tabella 3 | Confronto tra le caratteristiche della popolazione eleggibile degli Annali AMD vs. popolazione inclusa nello studio EMPAREG OUTCOME.

Variabile		Annali	EMPAREG outcome
N		40.039	7.034
Sesso (%)	Donne	31,6	28,5
	Uomini	68,4	71,5
Età (anni)		72,7±9,0	63,1±8,6
Fumatori (%)		16,9	13,0
Body mass index (kg/m²)		29,3±4,8	30,6±5,3
Durata del diabete (anni)	≤5 anni	12,5	18,0
	5-10 anni	18,0	24,9
	>10 anni	69,5	57,1
HBA1C (%)		7,9±0,7	8,1±0,8
Ipoglicemizzanti (%)	Metformina	54,1	73,8
	Secretagoghi	28,3	42,7
	Glitazonici	3,2	4,3
	DPPIV-Inibitori	20,2	11,3
	GLP-1 RA	3,4	2,8
	Insulina	56,4	48,2
Profilo lipidico (mg/dl)	Colesterolo totale	157,8±37,3	162,2±42,5
	Colesterolo LDL	84,2±30,8	84,9±34,8
	Colesterolo HDL	45,8±12,7	46,3±11,6
	Trigliceridi	146,0±86,9	168,0±123,9
Ipolipemizzanti (%)	Statine	72,2	76,6
	Fibrati	2,7	9,0
Pressione arteriosa (mmhg)	Sistolica	135,9±18,4	135±17
	Diastolica	75,4±9,3	77±10
Antiipertensivi (%)		86,9	94,4
	Diuretici	47,4	-
	Beta-bloccanti	54,6	80,3
	Calcio-antagonisti	27,1	30,1
	ACE-Inibitori e/o sartani	69,4	80,3
Funzionalità renale	Micro/macroalbuminuria (%)	55,4	39,6
	Filtrato glomerulare (ml/min*1.73 m ²)	69±20	74±21
	eGFR <60 ml/min*1.73 m ² (%)	36,2	25,5
Malattia cardiovascolare (%)	Cardiopatía ischemica	44,2	57,3
	Infarto del miocardio	17,8	46,6
	By-pass coronarico	13,0	24,7
	Ictus	15,4	23,2
	Arteriopatía arti inferiori	39,4	20,6
Antiaggreganti (%)	Aspirina	62,8	85,2

l'età più avanzata e la maggiore durata del diabete, risulta maggiore la quota di soggetti con filtrato glomerulare ridotto o con albuminuria.

2. STUDIO CANVAS

I casi valutabili (presenza di informazioni su tutti i criteri di eleggibilità) sono risultati pari a 149.064 soggetti. La metà dei pazienti presenta valori di HbA1c compresi fra 7% e 10%, mentre circa uno su quattro presenta un evento cardiovascolare accertato.

Complessivamente, all'interno della popolazione Annali AMD con DM2, 43.883 (29,4%) pazienti soddisfano i criteri di eleggibilità dello studio CANVAS. Tra i soggetti che soddisfano i criteri di eleggibilità dello studio CANVAS, 2.917 (6,6%) risultano trattati con SGLT2i (Figura 1). Dal confronto fra la popolazione degli Annali AMD potenzialmente eleggibile e quella effettivamente reclutata nello studio CANVAS emergono molte differenze (Tabella 4) 3. In particolare, la popolazione Annali AMD risulta più anziana di oltre 7 anni e con maggiore durata

Tabella 4 | Confronto tra le caratteristiche della popolazione eleggibile degli Annali AMD vs. popolazione inclusa nello studio CANVAS.

		Annali	Canvas
N		43.883	10.142
Sesso (%)	Donne	36,3	35,8
	Uomini	63,7	64,2
Età (anni)		70,8±9,2	63,3±8,3
Fumatori (%)		22,9	17,8
Body mass index (kg/m²)		29,9±5,3	32,0±5,9
Durata del diabete (anni)		16,4±9,3	13,5±7,8
HbA1c (%)		7,9±0,8	8,2±0,9
Ipglicemizzanti (%)	Metformina	60,5	77,2
	Secretagoghi	30,1	43,0
	DPPIV-Inibitori	22,4	12,4
	GLP-1 RA	4,8	4,0
	Insulina	53,2	50,2
Profilo lipidico (mg/dl)	Colesterolo totale	164,8±37,9	170,1±46,4
	Colesterolo LDL	89,7±31,5	88,9±34,8
	Colesterolo HDL	46,0±13,1	46,4±11,6
	Trigliceridi	151,8±92,4	177,1±88,6
Ipolipemizzanti (%)	Statine	63,2	74,9
Pressione arteriosa (mmhg)	Sistolica	140,1±19,2	136,6±15,8
	Diastolica	77,6±9,5	77,7±9,7
Antiipertensivi (%)	Diuretici	43,6	44,3
	Beta-bloccanti	39,5	53,5
	ACE-Inibitori e/o sartani	69,2	80,0
Funzionalità renale	Micro/macroalbuminuria (%)	63,8	30,2
	Filtrato glomerulare (ml/min*1.73 m ²)	71,9±20,5	76,5±20,5
Retinopatia (%)		36,1	21,0
Storia di malattia vascolare aterosclerotica (%)	Malattia coronarica	21,9	56,4
	Malattia cerebrovascolare	9,4	19,3
	Malattia vascolare periferica	20,5	20,8
Scompenso cardiaco (%)		3,7	14,4
Amputazione (%)		0,9	2,3
Antiaggreganti (%)		57,4	73,6

del diabete rispetto a quella del trial, con una analoga prevalenza di donne, con un BMI più basso e con migliore controllo metabolico. Nella popolazione italiana risulta sostanzialmente più bassa la prevalenza di eventi cardio-cerebrovascolari maggiori, mentre è analoga la percentuale di soggetti con vasculopatia periferica. Probabilmente per l'età più avanzata e la maggiore durata del diabete, risulta maggiore la quota di soggetti con albuminuria.

3. STUDIO DECLARE-TIMI 58

I casi valutabili (presenza di informazioni su tutti i criteri di eleggibilità) sono risultati pari a 257.694 soggetti. Tre quarti dei pazienti presentano valori di HbA1c $\geq 6,5\%$, mentre uno su quattro presenta un evento cardiovascolare accertato. Complessivamente, all'interno della popolazione Annali AMD con DM2, 144.166 soggetti (55,9%) soddisfano i criteri di eleggibilità dello studio DECLARE-TIMI 58. Tra i soggetti che soddisfano i criteri di eleggibilità dello studio, 6.373 (4,4%) risultano trattati con SGLT2i (Figura 1).

Dal confronto fra la popolazione degli Annali AMD potenzialmente eleggibile e quella effettivamente reclutata nello studio DECLARE-TIMI 58 emergono sostanziali differenze (Tabella 5)(5): la popolazione Annali AMD risulta più anziana di 8 anni rispetto a quella del trial, con una più elevata presenza di donne, con un BMI marcatamente più basso e con migliore controllo metabolico, nonostante la maggiore durata del diabete. Nella popolazione italiana risulta sostanzialmente più bassa la prevalenza di eventi cardiovascolari maggiori, mentre, probabilmente per l'età più avanzata e la maggiore durata del diabete, risulta maggiore la quota di soggetti con filtrato glomerulare ridotto o con albuminuria.

4. STUDIO VERTIS-CV

I casi valutabili (presenza di informazioni su tutti i criteri di eleggibilità) sono risultati pari a 342.205 soggetti. La metà dei pazienti presenta valori di HbA1c compresi fra 7% e 10,5%, mentre circa uno su quattro presenta un evento cardiovascolare accertato. All'interno della popolazione Annali AMD con DM2, 46.631 (12,8%) soddisfano i criteri di eleggibilità dello studio VERTIS-CV. Tra i soggetti che soddisfano i criteri di eleggibilità dello studio VERTIS-CV, 2.148 (4,9%) risultano trattati con SGLT2i (Figura 1). Dal confronto fra la popolazione degli Annali AMD potenzialmente eleggibile e quella effettivamente reclutata nello studio VERTIS-CV emergono numerose differenze (Tabella 6)(6): la popolazione Annali AMD risulta più anziana di oltre 8 anni e con maggiore durata del diabete rispetto a quella del trial, con una analoga prevalenza di donne, con un BMI più basso e con migliore controllo metabolico. Nella popolazione italiana

risulta sostanzialmente più bassa la prevalenza di eventi cardio-cerebrovascolari maggiori, mentre è più elevata la percentuale di soggetti con vasculopatia periferica. Probabilmente per l'età più avanzata e la maggiore durata del diabete, risulta maggiore la quota di soggetti con albuminuria, ridotto filtrato glomerulare e retinopatia diabetica.

Discussione

Questa analisi retrospettiva ha valutato fino a che punto i risultati dei CVOT ultimati, o in corso, che hanno utilizzato gli SGLT2i possano essere generalizzati ai pazienti assistiti dai servizi di diabetologia italiani afferenti alla rete Annali AMD. Lo studio ha documentato differenze sostanziali nella eleggibilità per i diversi studi, che oscilla fra l'11,7% dello studio EMPA-REG OUTCOME e il 55,9% dello studio DECLARE-TIMI 58, dovute soprattutto alle differenze nei criteri di inclusione degli studi per quanto riguarda la presenza o meno di eventi cardiovascolari (Tabella 1). Questi dati documentano la difficoltà nel trasferire alla pratica clinica i risultati delle sperimentazioni cliniche controllate, che includono popolazioni altamente selezionate in relazione al rischio cardiovascolare (Tabella 7).

Rispetto ad una analoga valutazione eseguita sulla popolazione americana(7), le percentuali di pazienti eleggibili per i diversi CVOT sono risultate più elevate in Italia (DECLARE-TIMI 58: 55,9% vs. 39,8%; EMPA-REG OUTCOME: 11,7% vs. 4,1%; CANVAS: 29,4% vs. 8,8%; VERTIS-CV 12,8% vs. 4,8%). Tuttavia, va sottolineato che i dati statunitensi si riferiscono alla survey NHANES, e quindi riportano informazioni autoriferite dagli intervistati, in particolare per quanto riguarda gli eventi CV, con concrete possibilità di sottostima/misclassificazione dei fattori di rischio e delle patologie indicative di malattia cardiovascolare. Il database Annali AMD, fornendo dati clinici contenuti nelle cartelle informatizzate, consente una valutazione molto più accurata dei criteri di eleggibilità e dei profili clinici degli assistiti. Il confronto delle caratteristiche dei soggetti italiani potenzialmente eleggibili e quelle dei pazienti effettivamente arruolati nei diversi CVOT mostra età medie consistentemente più elevate nel "real world", associate a maggiore durata del diabete, BMI meno elevato e miglior controllo metabolico.

Questi dati potrebbero in parte giustificare l'uso ancora molto limitato degli SGLT-2i nella pratica clinica: vi è infatti un'ampia quota di soggetti che potrebbero teoricamente beneficiare della terapia con gliflozine, che non riceve questo trattamento, almeno nell'anno indice 2016, su cui è effettuata l'analisi degli Annali 2018.

Tabella 5 | Confronto tra le caratteristiche della popolazione eleggibile degli Annali AMD vs. popolazione inclusa nello studio DECLARE-TIMI 58.

		Annali	Declare-timi 58
N		144.166	17.160
Sesso (%)	Donne	42,3	37,4
	Uomini	57,7	62,6
Età (anni)		71,9±8,4	63,8±6,8
Fumatori (%)		17,5	14,5
Body mass index (Kg/m²)		29,7±5,3	32,1±6,0
Durata del diabete (anni)		13,9±9,6	11,8±7,8
HbA1c (%)		7,6±1,1	8,3±1,2
Ipoglicemizzanti (%)	Metformina	59,5	78,5
	Secretagoghi	27,5	41,1
	DPPIV-Inibitori	21,1	16,0
	GLP-1 RA	3,6	4,2
	Insulina	41,4	39,6
Profilo lipidico (mg/dl)	Colesterolo totale	169,2±39,5	169,8±46,3
	Colesterolo LDL	93,3±33,6	88,8±34,7
	Colesterolo HDL	48,3±13,3	46,3±11,6
	Trigliceridi	144,2±84,6	177,0±132,7
Ipolipemizzanti (%)	Statine	61,4	71,3
	Fibrati	3,2	8,3
	Omega-3	7,9	4,6
	Ezetimibe	3,5	7,4
Pressione arteriosa (mmHg)	Sistolica	137,6±18,6	135,0±15,5
	Diastolica	76,9±9,5	78,0±9,1
Antiipertensivi (%)		88,5	89,4
	Diuretici	48,2	38,6
	Beta-bloccanti	40,7	46,2
	Calcio-antagonisti	27,0	33,0
	ACE-Inibitori e/o sartani	72,1	77,1
Funzionalità renale	Micro/macroalbuminuria (%)	48,8	30,2
	Filtrato glomerulare (ml/min*1.73 m ²)	70,1±21,7	86,1±21,8
	eGFR <60 ml/min*1.73 m ²	31,7	9,1
Retinopatia (%)		28,2	12,4
Malattia cardiovascolare (%)	Infarto del miocardio	6,6	20,9
	Rivascolarizzazione coronarica	8,3	21,3
	By-pass coronarico	4,4	9,8
	Ictus	5,4	6,5
	Arteriopatia arti inferiori	14,6	6,0
	Rivascolarizzazione periferica	0	1,3
	By-pass periferico	0,6	1,6
	Amputazione	0,6	0,6
Antiaggreganti (%)	Aspirina	47,1	52,1
	Clopidogrel	6,1	10,9

Tabella 6 | Confronto tra le caratteristiche della popolazione eleggibile degli Annali AMD vs. popolazione inclusa nello studio VERTIS-CV.

		Annali	Vertis-cv
N		80.797	8.238
Sesso (%)	Donne	32,2	30,0
	Uomini	67,8	70,0
Età (anni)		72,9±9,0	64,4±8,1
Body mass index (Kg/m²)		29,5±5,1	32,0±5,4
Durata del diabete (anni)		16,9±10,3	12,9±8,3
HbA1c (%)		7,9±0,8	8,3±0,9
Ipoglicemizzanti (%)	Metformina	50,3	76,3
	Secretagoghi	26,9	41,1
	Glitazonici	3,1	1,9
	DPPIV-Inibitori	19,5	11,0
	GLP-1 RA	3,3	3,4
	Insulina	59,1	47,2
Profilo lipidico (mg/dl)	Colesterolo totale	158,2±37,8	169±46,5
	Colesterolo LDL	84,4±30,9	89±38,3
	Colesterolo HDL	45,5±12,7	44±12,1
	Trigliceridi	148,6±88,9	181±114,6
Ipolepizzanti (%)	Statine	71,7	81,4
	Ezetimibe	4,5	3,6
Pressione arteriosa (mmHg)	Sistolica	135,9±18,5	133±13,8
	Diastolica	75,3±9,4	77±8,5
Antiipertensivi (%)	Diuretici	49,7	40,6
	Beta-bloccanti	54,9	69,1
	Calcio-antagonisti	27,8	-
	ACE-Inibitori e/o sartani	68,8	81,4
Funzionalità renale	Micro/macroalbuminuria (%)	57,8	39,4
	Filtrato glomerulare (ml/min*1.73 m ²)	65,5±22,9	76,0±20,9
	eGFR <60 ml/min*1.73 m ²	40,9	22,0
Retinopatia (%)		39,4	16,8
Malattia cardiovascolare (%)	Scompenso cardiaco	6,2	23,1
	Infarto del miocardio	18,1	47,9
	Rivascolarizzazione coronarica	25,4	41,4
	By-pass coronarico	13,3	22,0
	Ictus	15,5	21,0
	Arteriopatia arti inferiori	40,2	18,8
	Rivascolarizzazione periferica	0,1	8,2
	Amputazione	1,6	3,6
Antiaggreganti (%)		73,0	84,6

Questa discrepanza si potrebbe forse spiegare in parte con la relativa “recente” introduzione della classe delle gliflozine, disponibili in prontuario a partire dal 2015 (prima molecola autorizzata dapagliflozin, attualmente

te la più impiegata della classe in questo particolare campione di analisi). Il dato più evidente – per tutte le molecole in studio – è la bassa prevalenza di utilizzo: infatti, pur risultando potenzialmente eleggibili per

Tabella 7 | Sintesi delle principali analogie e differenze nelle caratteristiche dei pazienti inclusi nel database Annali e nei CVOT.

	EMPA-REG Outcome	CANVAS Program	DECLARE-TIMI 58	VERTIS-CV
	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin	Ertugliflozin
Età media (anni)				
CVOT	63	63	65	64
ANNALI AMD	73	71	72	73
HbA1c media (%)				
CVOT	8,1	8,2	8,3	8,3
Annali AMD	7,9	7,9	7,6	7,9
Malattia CV accertata (%)				
CVOT	>99%	66%	41%	>99%
Annali AMD	100%	42%	35%	100%
Fattori di rischio multipli (%)				
CVOT	-	34%	59%	-
Annali AMD	-	58%	65%	-

i CVOT percentuali di pazienti comprese tra l'11,7% di EMPA-REG OUTCOME e il 55,9% del DECLARE-TIMI 58, solo una piccola quota di soggetti è in trattamento con questi farmaci (fra il 4,4% e il 6,6%).

Valutando alcune caratteristiche relative all'utilizzo dei farmaci, si può notare come nella casistica italiana la terapia ipoglicemizzante veda un impiego decisamente minore per metformina (54,1% vs. 73,8% della popolazione EMPA-REG): il dato potrebbe essere in parte ricollegato alla maggior presenza di insufficienza renale cronica. Analogamente, risultano molto meno utilizzati i farmaci secretagoghi (-14,4%) ad indicare potenzialmente una maggior aderenza alle linee guida e/o più attenzione al rischio ipoglicemico in popolazione anziana e a maggior rischio CV. Maggior spazio hanno invece i "nuovi farmaci": DPPIVi +8,9% (con dato complessivo quasi raddoppiato rispetto allo Studio EMPA-REG) e GLP-1 RA +0,6%. Più impiegato risulta inoltre il trattamento insulinico (+8,2%).

Va tuttavia segnalato, in merito al ridotto impiego nella pratica clinica di SGLT2i rispetto ai pazienti potenzialmente eleggibili, che diversamente da quanto possibile in ambito di studio clinico, la rimborsabilità dei farmaci di questa classe in Italia rimane attualmente limitata ai pazienti in trattamento con metformina e/o con ogni tipo di schema insulinico (restano pertanto "obbligatoriamente" esclusi, nella popolazione esaminata degli Annali AMD, tutti i pazienti in trattamento con secretagoghi, analoghi GLP1 RA, glitazonici, DPPIVi, che rappresentano un'ampia quota del campione teoricamente "candidabile" al trattamento).

È da sottolineare inoltre che nelle popolazioni italiane eleggibili secondo i criteri dei diversi CVOT, sono rappresentati in modo importante soggetti con vasculopatia periferica e/o con nefropatia diabetica, probabilmente anche per l'età media più elevata nell'analisi real world rispetto a quella dei pazienti CVOT. Nello studio CANVAS, l'uso di SGLT2i era associato ad un raddoppio del rischio di amputazioni agli arti inferiori. Sebbene la ragione di questo eccesso di rischio sia ancora da chiarire e non sia stata confermata negli altri CVOT, l'uso di questa classe di farmaci nei soggetti con vasculopatia periferica richiede ulteriori valutazioni. D'altra parte, l'elevata prevalenza di soggetti con nefropatia diabetica richiama l'attenzione su un ulteriore potenziale beneficio derivante dall'uso degli SGLT-2i, rappresentato dall'effetto positivo sulla microalbuminuria e sulla funzionalità renale. Una recente metanalisi dei tre CVOT finora ultimati ha evidenziato una riduzione del rischio di progressione del danno renale del 45%.⁽⁶⁾

In conclusione, il tentativo di applicare nella pratica clinica quotidiana, cioè nel mondo reale, i dati degli studi clinici controllati su malattia cardiovascolare e diabete di tipo 2, riferiti ad una situazione assistenziale "ideale", costituisce uno sforzo apprezzabile e giustificato dai risultati brillanti degli studi più recenti, ma con evidenti limiti, rappresentati soprattutto dal rischio di trarre conclusioni non generalizzabili, perché provenienti da contesti diversi e da popolazioni nel complesso differenti. Non è pertanto del tutto possibile, partendo dai dati dei CVOT, ipotizzare l'ottenimento di un ana-

logo beneficio, in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari, nella popolazione degli Annali, nel caso venissero applicate le medesime modalità di trattamento degli RCT.

L'analisi svolta infatti evidenzia la parziale trasferibilità dei dati dei CVOT al “real world” e lascia aperta la domanda su quali debbano essere i farmaci di prima scelta nel caso sia necessario intensificare la terapia nei soggetti a rischio cardiovascolare medio-basso, in prevenzione primaria, che rappresentano la quota più numerosa di soggetti con diabete di tipo 2.

D'altra parte, l'impiego clinico degli SGLT-2i, fra i pazienti del database Annali AMD che rientrano nei criteri di eleggibilità dei CVOT, è ancora molto basso, anche – ma non solo – per le limitazioni della rimborsabilità previste dall'AIFA. Risulta così minore la quota dei soggetti che potrebbero beneficiare della riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori e della mortalità. È auspicabile che l'accumularsi di nuove evidenze, che dimostrino ulteriormente gli innegabili vantaggi in termini di protezione cardiovascolare e renale, ed una maggiore penetrazione delle nuove raccomandazioni nazionali e internazionali nella pratica clinica, possano portare ad un uso più diffuso di questa classe di farmaci, con benefici clinici ed economici.

Key points

- 1) We evaluated the generalizability of the results obtained in CVOTs on SGLT2i to the T2DM patients of the “real world” with different cardio-vascular and renal risk.
- 2) Analyzing the 2018 Annals database, we verified the presence of information on all the eligibility criteria provided in the trials, the percentage of theoretically eligible subjects and the proportion of patients actually treated.
- 3) Patients treated with SGLT2i cover a very low percentage of the eligible subjects, ranging from 4.4% to 6.6%; the characteristics of the analyzed populations do not completely overlap (older patients, more frequent chronic renal failure and more frequent presence of medium-low risk in the real world).
- 4) It is not possible to fully transfer the results obtained in the trials to real-world patients.
- 5) The low use of SGLT2i at least in the patients of the real world assisted in the year 2016 is evident.

Punti chiave

- 1) Abbiamo valutato la trasferibilità dei risultati ottenuti dagli studi clinici con SGLT2i nei trials su pazienti DM2 a rischio cardio-vascolare e renale di diversa entità al “real world”.
- 2) Analizzando il database Annali 2018, abbiamo verificato la presenza di informazioni su tutti i criteri di eleggibilità previsti nei trials, la percentuale di soggetti teoricamente eleggibili e la quota dei pazienti effettivamente trattati.
- 3) I pazienti in trattamento con SGLT2i coprono una percentuale molto bassa degli eleggibili, andando dal 4,4% al 6,6%; le caratteristiche delle popolazioni analizzate non sono del tutto sovrapponibili (pazienti più anziani, maggior presenza di insufficienza renale cronica e più pazienti a rischio medio-basso nel real world).
- 4) Non è pertanto possibile trasferire pienamente i risultati ottenuti nei trials ai pazienti del mondo reale.
- 5) È evidente lo scarso utilizzo degli SGLT2i almeno nei pazienti del real world assistiti nell'anno 2016.

Gli autori ringraziano il Direttivo AMD, Fondazione AMD, CORESEARCH, Meteda e tutti i centri che hanno partecipato alla raccolta dati.

Lo studio è stato condotto con il contributo non condizionante di AstraZeneca.

Gli autori dichiarano i seguenti conflitti di interesse per gli ultimi 2 anni

Valeria Manicardi: attività di docenza per AstraZeneca, Eli-Lilly, MSD; Riccardo Candido: consulenza scientifica e docenza per Eli-Lilly, Sanofi-Aventis, Takeda, MSD, Astra Zeneca, Novo-Nordisk, Roche Diabetes Care, Boehringer Ingelheim, Abbott, Mundipharma Pharmaceuticals; Domenico Cucinotta: attività di docenza per Eli Lilly, Sanofi Aventis; Antonio Nicolucci e Maria Chiara Rossi dichiarano di aver ricevuto finanziamenti dalle seguenti aziende farmaceutiche e/o diagnostiche: AlfaSigma, AstraZeneca, Bruno Farmaceutici, Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, Pkdare, Roche, Sanofi, Shionogi, Theras; Alberto Rocca: attività di docenza per Mundipharma Pharmaceuticals; Franco Tuccinardi: attività di docenza per AstraZeneca, Novo Nordisk, Eli Lilly, MDS, Novartis, Sanofi Aventis.

Bibliografia

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Inzucchi SE et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373:2117-28, 2015
2. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovasc Diabetol* 13:102, 2014.
3. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377:644-657, 2017.
4. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 380:347-357, 2019.
5. Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, Cahn A, et al. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab* 20:1102-1110, 2018.
6. Cannon CP, McGuire DK, Pratley R, Dagogo-Jack Set al. VERTIS-CV Investigators. Design and baseline characteristics of the eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial (VERTIS-CV). *Am Heart J* 206:11-23, 2018.
7. Wittbrodt ET, Eudicone JM, Bell KF, Enhoffer DM, et al. Eligibility varies among the 4 sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor cardiovascular outcomes trials: implications for the general type 2 diabetes US population. *Am J Manag Care* 24(Suppl):S138-S145, 2018.
8. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 393:31-39, 2019.