



Dapagliflozin (Forxiga) vid symtomatisk kronisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion

Tidig bedömningsrapport 2020-12-21

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Dapagliflozin (Edistride, Forxiga)
Nyhetsbeskrivning	Ny indikation. Dapagliflozin är i nuvarande indikation avsedd för behandling av otillräckligt kontrollerad diabetes mellitus typ 2 som ett komplement till diet och motion när metformin är olämpligt eller i kombination med andra diabetesmedel. Dapagliflozin är den första SGLT2-hämmare som i klinisk prövning visat en minskad risk för sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt och kardiovaskulär död hos patienter med hjärtsvikt och nedsatt vänsterkammerfunktion, oavsett förekomst av diabetes mellitus typ 2. I studien som ligger till grund för ansökan av den aktuella indikationen (Dapa-HF) hade 42 procent av patienterna diabetes mellitus typ 2.
Klassificering	ATC-kod: A10BK01
Företag	AstraZeneca
Indikation, förväntad	Symtomatisk kronisk hjärtsvikt med nedsatt vänsterkammerfunktion NYHA klass II-IV [17, 18]
Verkningsmekanism	SGLT2-hämning leder till en minskad återabsorption av glukos vilket leder till att glukos utsöndras via urinen. Ökad diures och natriumutsöndring leder till en minskad plasmavoly. Förbättrad energimetabolism, antiinflammatoriska effekter, viktreduktion, bättre glukoskontroll och blodtryckssänkning via hämning av det sympatiska nervsystemet anses kunna bidra till kardioprotektiva effekter [1].
Dosering	10 mg dagligen. Behandling tillsvidare.
Administreringsätt	Peroralt.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2019-12, pos op 2020-10-15 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2020-12 Accelererad assessment: <input checked="" type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Var? USA 2020-05
Berörd vårdverksamhet	Specialistläkare inom kardiologi och internmedicin, primärvård.
Försäljningsätt	Recept <input checked="" type="checkbox"/> Rekvisition <input type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Pris/läkemedelskostnad	10 mg dagligen: 5 500 kronor per patient och år enligt TLV, september 2020. Tabletter Forxiga 10 mg är endast subventionerat som tilläggsbehandling vid diabetes [19].



<p>Annan påverkan</p>	<p>Riktlinjer för behandling av hjärtsvikt kommer med stor sannolikhet att förändras och inkludera SGLT2-hämmare. Det kommer förmodligen innebära många fler patienter som får SGLT2-hämmare. Det kommer ställas ökade krav på förskrivare att öka sin kännedom om läkemedlet och hur man monitorerar och informerar om potentiella biverkningar.</p> <p>TLV behöver ta ställning till om indikationen ska ingå i subventionerna för dapagliflozin.</p>
<p>Sjukdomen</p>	
<p>Förekomst</p>	<p>Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>200 000 till 300 000 svenskar har hjärtsvikt (Vårdförlopp hjärtsvikt). Cirka 50 procent av patienter med hjärtsvikt uppskattas ha hjärtsvikt med nedsatt vänsterkammarmfunktion EF ≤ 40 procent (HFrEF) [2].</p> <p>I Stockholm har 36 000 personer en hjärtsviktsdiagnos de senaste tio åren (VAL-databasen) varav 29 procent har diabetes mellitus (huvudsakligen typ 2). En uppskattning är att cirka 6 000 individer i Stockholm har HFrEF och diabetes mellitus typ 2.</p>
<p>Sjukdomens svårighetsgrad</p>	<p>Hjärtsvikt är förenat med hög sjuklighet. Fem-års överlevnaden efter sjukhusinläggning för hjärtsvikt med nedsatt vänsterkammarmfunktion (HFrEF) anges vara ca 50 procent [2].</p> <p>Diabetes mellitus ökar risken trefaldigt för att drabbas av HFrEF [2]. Patienter med diabetes mellitus och behandling med orala antidiabetiska läkemedel har 1,8 gånger högre risk för hjärtsvikt jämfört med den allmänna befolkningen enligt svenska registerdata [3]. Patienter med både diabetes mellitus och HFrEF anger lägre livskvalitet än patienter med enbart HFrEF [4].</p>
<p>Nuvarande behandling</p>	<p>Behandlingsriktlinjer hjärtsvikt: Behandling enligt "hjärtsviktstrappan" innebär ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare (ARB) i ett första steg, sedan tillägg av betablockad och aldosteronantagonist (MRA) vid NYHA klass II-IV, EF ≤ 35 procent. "Första linjens" behandling inkluderar således ACE-hämmare/ARB, betablockad och MRA (Vårdförlopp Hjärtsvikt).</p> <p>"Andra linjens" behandling innebär ställningstagande till sakubitri-valsartan (Entresto), ivabradin (Procoralen), CRT och ICD. Detta bör ske på särskild hjärtsviktsmottagning där sådan finns.</p> <p>Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: <i>Europeiska riktlinjer: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. [22].</i></p> <p><i>Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård – stöd för styrning och ledning Artikelnummer: 2018-6-28, Publicerad: 2018-01-01</i> https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/publicerade-riktlinjer/hjartsjukvard/ Access: 2020-10-10</p>



	<p>Personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp Hjärtsvikt (pågående remiss)</p> <p>https://kunskapsstyrningvard.se/kunskapsstod/personcentreradesamma nhallnavardforlopp/vardforloppunderframtagande.837.html</p> <p>Access: 2020-10-10</p>
Vetenskaplig dokumentation	
	<p>DAPA-HF NCT03036124 [6]</p>
Typ av studie	Fas III, dubbelblind placebokontrollerad randomiserad, multicenterstudie.
Status	Avslutad
Antal patienter	4744 varav 24% kvinnor. Medelålder 66 år. 42% diabetes mellitus typ 2
Patientpopulation Inklusionskriterier, urval:	Hjärtsvikt NYHA II-IV, EF ≤ 40% samt förhöjt NT-proBNP.
Exklusionskriterier	eGFR <30 mL/min/1,73m ² , nylig behandling eller biverkningar av SGLT2-hämmare, hypotension, systoliskt blodtryck <95 mm Hg
Interventions-behandling	10 mg dapagliflozin som tillägg till rekommenderad behandling. Mediantid 1,5 år
Jämförelsearm/-ar	Placebo
Resultat Primära effektvariabler	Förrädd hjärtsvikt eller kardiovaskulär död 16,3% vs 21,2%, HR 0,74; KI 0,65-0,85 (p<0,001)
Sekundära effektvariabler (urval)	Kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning för hjärtsvikt 16,1% vs 20,9%, HR 0,75; KI 0,65-0,85, p<0,001
	Förändring i Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) vid 8 månader jämfört med baseline 6,1±18,6 vs 3,3±19,2 HR 1,18; KI 1,11-1,26, p <0,001
	Förrädd njurfunktion 1,2% vs 1,6%, HR 0,71; KI 0,44-1,16
Säkerhet	Dapagliflozin jämfört med placebo: Biverkning som orsakade avslutad behandling: 4,7% vs 4,9% Ketoacidosis 0,1% vs 0% Ingen ökad förekomst av hypoglykemi, amputationer eller frakturer
Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	I prespecificerad subgruppsanalys har dapagliflozin visat konsistenta effekter på den primära effektvariabeln i olika åldrar [7] och vid olika basbehandling av hjärtsvikt [8]. Det var samma effekt på den primära effektvariabeln oavsett förekomst av diabetes mellitus typ 2 eller ej [6].



Pipeline	
Andra läkemedel med indikationen	Studier hos patienter hjärtsvikt och nedsatt vänsterkammerfunktion (HF_rEF): <i>SGLT2-hämmare</i> För närvarande är enbart dapagliflozin och empagliflozin studerade hos patienter där inklusionskriteriet var hjärtsvikt och nedsatt vänsterkammerfunktion (HF _r EF) [6, 12, 20]. I studien Emperor-reduced (empagliflozin) hade 50 procent av patienterna diabetes mellitus typ 2 (jämfört med 42 procent i Dapa-HF). Även om effekten på den primära effektvariabeln kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt var lika stor i de båda studierna, har andra skillnader mellan de båda studieuppläggen diskuterats [13]. Ansökan om ny indikation inlämnad till EMA november 2020 med möjligt godkännande i mitten av 2021.
Andra indikationer för läkemedlet	I en nyligen publicerad fas III-studie sågs njurskyddande effekter eller död orsakat av njur- eller hjärthändelse, hos patienter med kronisk njursjukdom med albuminuri, oavsett förekomst av diabetes mellitus[14]. Ansökan till EMA förväntad 2021 H1 [21]. Symtomatisk kronisk hjärtsvikt med bevarad EF (HF _p EF) [21].
Övrigt	
De vanligaste biverkningarna utgörs av genitala svampinfektioner. Säkerhetsaspekter som har kommit fram utgörs framförallt av hypoglykemi vid samtidig behandling med insulin samt ketoacidosis trots normala blodsockervärden. I studien CANVAS sågs en signifikant ökad förekomst av amputationer och frakturer [10]. Huruvida detta är en klasseffekt eller ej är oklart, men andra studier av SGLT2-hämmare har inte visat dessa biverkningar. Varken en senare studie med kanagliflozin [15] eller analys av real-world data har kunnat visa dessa biverkningar. Enligt amerikanska diabetesriktlinjer bör patienter med bensår eller hög risk för amputation endast behandlas med SGLT2-hämmare efter en noga risknytta analys och en plan för fotvård och prevention [16].	
Författare	
Författaren har lämnat jävsdeklaration. Karolina Nowinski, specialistläkare, medicine doktor Medicinsk enhet Klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset, 171 76 Stockholm	



Referenser

1. Lopaschuk, G.D. and S. Verma, *Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review*. JACC Basic Transl Sci, 2020. **5**(6): p. 632-644.
2. Zarrinkoub R et al. The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden Eur J Heart Fail. 2013 Sep;15(9):995-1002
3. Norhammar, A., et al., *Incidence, prevalence and mortality of type 2 diabetes requiring glucose-lowering treatment, and associated risks of cardiovascular complications: a nationwide study in Sweden, 2006-2013*. Diabetologia, 2016. **59**(8): p. 1692-701.
4. Vaduganathan, M., et al., *Health-Related Quality of Life in Comorbid Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Diabetes Mellitus*. J Am Coll Cardiol, 2019. **74**(25): p. 3176-3178.
5. Wiviott, S.D., et al., *Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2019. **380**(4): p. 347-357.
6. McMurray, J.J.V., et al., *Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*. N Engl J Med, 2019. **381**(21): p. 1995-2008.
7. Martinez, F.A., et al., *Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF*. Circulation, 2020. **141**(2): p. 100-111.
8. Docherty, K.F., et al., *Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy*. Eur Heart J, 2020. **41**(25): p. 2379-2392.
9. Zinman, B., et al., *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2015. **373**(22): p. 2117-28.
10. Neal, B., et al., *Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2017. **377**(7): p. 644-657.
11. Cannon, C.P., et al., *Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2020. **383**(15): p. 1425-1435.
12. Packer, M., et al., *Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure*. N Engl J Med, 2020.
13. Verma, S., D.K. McGuire, and M.N. Kosiborod, *Two Tales: One Story. EMPEROR-Reduced and DAPA-HF*. Circulation, 2020.
14. Heerspink, H.J.L., et al., *Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease*. N Engl J Med, 2020. **383**(15): p. 1436-1446.
15. Perkovic, V., et al., *Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy*. N Engl J Med, 2019. **380**(24): p. 2295-2306.
16. Buse, J.B., et al., *2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Diabetes Care, 2020. **43**(2): p. 487-493.
17. EMA. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Agenda for the meeting on 09-12 December 2019. Appendix B.6.7. Type II Variations scope of the Variations: Extension of indication. WS1737 Edistride-EMEA/H/C/004161/WS1737/0034, Forxiga-EMEA/H/C/002322/WS1737/0053. Hämtat 2020-09-20. Hämtat från



https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-9-12-december-2019-meeting_en.pdf

18. EMA. CHMP: Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 12-15 October 2020. Hämtat 2020-10-20. Hämtat från <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-12-15-october-2020>
19. TLV. Pris- och beslutsdatabasen. Hämtat 2020-10-20. Hämtat från www.TLV.se.
20. Citeline Pharmaprojects. Sökord: heart failure (drug disease) AND sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor (mechanism of action). Hämtat 2020-10-20.
21. Citeline Pharmaprojects. Dapagliflozin. Hämtat 2020-10-20.
22. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016; 14;37(27):2129-2200

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.