



Informativa farmaco: Forxiga® (dapagliflozin)
Seduta CTRF del 23.02.2023

Nome commerciale	Forxiga
Principio attivo	dapagliflozin
Indicazione oggetto di valutazione	Trattamento della malattia renale cronica negli adulti.
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova indicazione
Determina (n./data) e GU (n./data)	Determina n. 6/2023, GU n.17 del 21/01/2023
Ditta produttrice	Astrazeneca SpA
ATC e descrizione	A10BK01, inibitori del cotrasportatore SGLT2
Formulazione	compresse rivestite con film, uso orale
Dosaggio	5 mg, 10 mg
Posologia	La dose raccomandata è 10 mg una volta al giorno. In pazienti con compromissione epatica grave, è raccomandata una dose iniziale di 5 mg. (vd paragrafo 4.2 RCP).
Meccanismo di azione	Dapagliflozin è un inibitore selettivo e reversibile del SGLT2.
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017)	No
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)	No
Farmaco orfano	No
Classificazione ai fini della rimborsabilità	A/PHT
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - endocrinologo, cardiologo, internista, geriatra e nefrologo (RRL).
Nota AIFA	No
PT/PHT	Piano terapeutico AIFA web based. PHT
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	A.I.C. n. 042494070 (10 mg, 28 cpr riv, uso orale) e A.I.C. n. 042494029 (5 mg, 28 cpr riv, uso orale): 35.78 €.



Ulteriori condizioni negoziali	Sconto obbligatorio progressivo sul prezzo ex factory, su tutta la molecola, da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture sanitarie private accreditate con il Servizio sanitario nazionale, come da condizioni negoziali.
Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità)	<p>Piano terapeutico AIFA web. Durata del piano terapeutico: 6 mesi per la prima prescrizione, dalla successiva 6 o 12 mesi (rivalutazione obbligatoria). I criteri obbligatori ai fini dell'eleggibilità sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> -età ≥ 18 aa; -MRC di stadio da 2 a 4 ($15 \leq \text{eGFR} \leq 89$ L/min/1,73m²); -valore al basale $25 \leq \text{eGFR} \leq 75$ mL/min/1,73 m²; -valore al basale di albuminuria (ACR) $200 \leq \text{ACR} \leq 5000$ mg/g; -se il paziente assume gliflozine la prescrizione deve essere a sostituzione della gliflozina attualmente in terapia; -paziente non affetto da malattia del rene policistico; -paziente non affetto da glomerulonefrite con flare (LES o vasculite ANCA-associata); -paziente non affetto da nefrite recente o in corso; -paziente non affetto da diabete mellito di tipo 1; -in caso di insufficienza cardiaca sintomatica cronica, classe NYHA<IV; -nessun evento di infarto, angina instabile, ictus o TIA nelle 12 settimane precedenti; -assenza di rivascolarizzazione coronarica o riparazione/sostituzione valvolare nelle 12 settimane precedenti né previsione di sottoporsi a una di queste operazioni; -precedente trattamento stabile (da almeno 4 settimane) con ACEi/ARB alla massima dose tollerata; -se paziente donna non in fase di gravidanza o allattamento.
Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)	Sì, per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 (Nota AIFA 100) e dell'insufficienza cardiaca cronica, sintomatica, con frazione di eiezione ridotta.
Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione	No
E' presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?	No
Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?	No
Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione	No



(parere sulla necessità di aggiornamento)?	
Sono previste altre modalità particolari di allestimento/somministrazione/conservazione?	No
Sintesi degli studi registrativi	Allegato 1
Place in therapy	<p>L'obiettivo del trattamento nei pazienti con MRC è di rallentare la progressione della malattia renale, minimizzare le complicanze e prevenire o ritardare l'inizio della terapia sostitutiva renale.</p> <p>Secondo le ultime linee guida NICE 2021, il controllo dei fattori di progressione prevede sia interventi sullo stile di vita (es. sospensione dell'abitudine al fumo, terapia nutrizionale basata su dieta ipoproteica e con assunzione controllata di sodio e potassio, esercizio fisico) sia l'ottimizzazione dei trattamenti per eventuali patologie concomitanti, in particolare ipertensione arteriosa e DMT2.</p> <p>Le classi di farmaci che hanno dimostrato efficacia nel rallentamento della progressione della MRC sono gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), quali gli ACEi e gli ARB (bloccanti del recettore per l'angiotensina).</p> <p>L'impiego di dapagliflozin viene suggerito, in aggiunta alle terapie standard inclusi ACEi/ARB alla massima dose tollerata, nei pazienti con valori di eGFR al basale compresi tra 25 ml/min/1,73 m² fino a 75 ml/min/1,73 m² e affetti da DMT2 o con rapporto albumina-creatinina urinaria (uACR) ≥22,6 mg/mmol.²</p> <p><u>Parere del Clinico:</u> l'attuale indicazione all'uso del dapagliflozin nella malattia renale cronica riprende i criteri di inclusione del DAPA-CKD trial che ha reclutato pazienti con malattia renale cronica non diabetica e senza insufficienza cardiaca con filtrato glomerulare stimato da 25 a 75 ml/min/1.73 mq (praticamente dalla metà inferiore dello stadio 2 allo stadio 4 iniziale) già in trattamento standard e proteinurici, quindi soggetti a rischio elevato di progressione di malattia. Il dapagliflozin va ad aggiungersi alla terapia standard e quindi non presenta alternative terapeutiche.</p> <p>¹ Chronic kidney disease: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 Nov 24. PMID: 34672500.</p> <p>² Dapagliflozin for treating chronic kidney disease; National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 March 9. www.nice.org.uk/guidance/ta775</p>



Stima dei pazienti in Regione Veneto

Ditta: 378 pazienti eleggibili nel primo anno, 623 nel secondo e 838 nel terzo anno.

Clinico: sono stati pubblicati 3 studi che stimano la quantità di pazienti con malattia renale cronica, due dei quali europei (Minutolo R et al. Nephrol Dial Transplant, 2022, 37: 2591-3 e Alencar de Pinho N et al. Nephrol Dial Transplant, 2022,37, Issue Supplement_3, 1344) e uno statunitense (Aggarwal R et al. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2021, 14: 826 – 828). Tralasciando lo studio americano perché la popolazione con malattia renale cronica ha caratteristiche molto diverse da quella europea, i due studi europei (il primo italiano e il secondo francese) stimano la popolazione “DAPA-CKD like” pari al 16.7% dei pazienti normalmente seguiti presso gli ambulatori nefrologici. Nel Veneto, nel 2022 quasi 16000 pazienti hanno avuto almeno due visite nefrologiche, di questi circa 5000 erano in trattamento sostitutivo, rimangono quindi circa 11000 pazienti verosimilmente in follow-up nefrologico per malattia renale cronica. Di questi, il 16.7% dovrebbe avere caratteristiche DAPA-CKD like, cioè poco più di 1800 pazienti. La stima risulta un po’ superiore di quella fornita dalla ditta farmaceutica. Può essere ragionevole che di questi non più di 1/3 sia sottoposto a trattamento nel primo anno con un incremento del 10-15% annuo, cioè 5 -600 pazienti nel primo anno, 650 -750 nel secondo, 8 -900 nel terzo. Non è semplice interpretare quale sarà l’atteggiamento dei nefrologi, perché, se da un lato il farmaco è atteso da alcuni anni, dall’altro i nefrologi hanno ancora poca esperienza con il suo utilizzo, e la prescrizione potrebbe essere lenta all’inizio per poi proseguire più velocemente.

Indicazioni della CTRF

Attenersi alle indicazioni esposte nel place in therapy.

Allegato 1: Sintesi degli studi registrativi

Studio	Popolazione inclusa	Endpoint primario	Controllo	Efficacia	Sicurezza
<p><u>DAPA-CKD</u> (NCT03036150): studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo [1, 2].</p>	<p>N= 4304 (2149 dapagliflozin e 2149 placebo).</p> <p>Criteri di inclusione: -età ≥ 18aa</p> <p>-eGFR ≥ 25 e ≤ 75 mL/min/1,73 m²</p> <p>-UACR ≥ 200 e ≤ 5.000 mg/g</p> <p>-trattamento stabile (da almeno 4 settimane) con ACEi/ARB alla massima dose tollerata, se non controindicati.</p>	<p>Rischio composito di declino sostenuto dell'eGFR ≥ 50%, ESRD o morte per causa renale o cv.</p>	<p>Placebo + SdC</p>	<p>Dapagliflozin in aggiunta allo standard di cura è risultato superiore al placebo nel prevenire l'obiettivo (endpoint) composito primario. Eventi renali o cv si sono verificati in 197 partecipanti (9,2%) nel gruppo dapagliflozin e 312 partecipanti (14,5%) nel gruppo placebo, con un HR di 0,64 (95% IC 0,52; 0,79) in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e di 0,50 (95% IC 0,35; 0,72) in pazienti senza diabete (P<0,001).</p>	<p>La frequenza degli eventi avversi seri e non è stata simile tra i bracci dapagliflozin e placebo, con un numero di eventi avversi che hanno portato a interruzione del trattamento ridotto e sovrapponibile a quello del gruppo placebo.</p> <p>Si sono verificati 3 casi (0,1%) di infezioni genitali gravi nel gruppo dapagliflozin (nessuno nel gruppo placebo). Eventi maggiori di ipoglicemia sono stati segnalati in 14 (0,7%) pazienti nel gruppo dapagliflozin vs 28 (1,3%) nel gruppo placebo. Non sono stati osservati eventi di chetoacidosi diabetica nel gruppo dapagliflozin, segnalati in 2 pazienti diabetici nel gruppo placebo.</p> <p>Eventi indicativi di deplezione di volume si sono verificati in 120 (5,6%) pazienti nel gruppo dapagliflozin vs 84 (3,9%) nel gruppo placebo.</p> <p>Sono stati riportati 29 (1,3%) eventi avversi gravi di infezioni del tratto urinario nel gruppo dapagliflozin vs 18 (0,8%) nel gruppo placebo.</p>

[1] www.clinicaltrials.gov, accesso al 02/02/2023

[2] Heerspink HJL, Stefánsson BV, et al., Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970396.