REGIONERNAS SAMVERKANSMODELL FÖR LÄKEMEDEL

Dapagliflozin (Forxiga) vid kronisk njursjukdom

Tidig bedömningsrapport 2021-08-30

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Dapagliflozin (Forxiga)
Nyhetsbeskrivning	Ny indikation. Dapagliflozin är den första natrium-glukos-co-transportör 2 (SGLT2)-hämmaren som i klinisk prövning visat en minskad risk för en sammansättning av indikatorer på progression av njurfunktionsnedsättning hos patienter med kronisk njursjukdom (CKD), oavsett förekomst av diabetes mellitus typ 2, jämfört med placebo. Dapagliflozin är i nuvarande indikation avsedd för behandling vid: - Diabetes mellitus typ 2. Som ett komplement till diet och motion när metformin är olämpligt eller i kombination med andra diabetesmedel vid okontrollerad sjukdom. - Diabetes mellitus typ 1. Som ett komplement till insulin hos patienter med BMI ≥ 27 kg/m2 och okontrollerad sjukdom trots optimal insulinbehandling. - Hjärtsvikt. Behandling av symtomatisk kronisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion (1).
Klassificering	ATC-kod: A10BK01
Företag	AstraZeneca
Indikation, förväntad	Protektion av njurrelaterade händelser och mortalitet hos patienter med kronisk njursjukdom.
Verkningsmekanism	Blodsockersänkande effekt genom ökad glukosutsöndring i urinen samt en ökad natriures. Minskad reabsorption av natrium resulterar i minskad plasmavolym och sänkt blodtryck. Minskad grad av albuminuri hos patienter med och utan diabetes mellitus typ 2 oberoende av ovanstående faktorer. Den potentiellt njurskyddande effekten har föreslagits vara avhängigt: - Reducerad glomerulär hyperfiltration genom återställande av glomerulär feedback. - Minskad renal vävnadshypoxi. - Hämning av antiinflammatoriska och antifibrotiska banor - Förbättrad energimetabolism - Viktreduktion - Bättre glukoskontroll - Blodtryckssänkning via hämning av sympaticus (2-4).
Dosering, förväntad	10 mg dagligen. Behandling tillsvidare.
Administreringssätt	Peroralt.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: nov/dec 2020 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2021-Q3 Godkänt på andra marknader: Nej ☒ Ja ☐
Berörd vårdverksamhet	Specialistläkare inom njurmedicin, internmedicin, primärvård, geriatrik.
Försäljningssätt	Recept ☒ Rekvisition ☐ Smittskydd recept ☐

Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	10 mg dagligen: 5019 kr per patient och år. Tabletter Forxiga 10 mg ingår i läkemedelsförmånerna med begränsning vid diabetes och hjärtsvikt.
Annan påverkan	Riktlinjer för behandling av CKD kommer med sannolikhet att förändras och inkludera SGLT2-hämmare. Med tanke på den potentiellt stora patientgruppen kan detta medföra många fler patienter som får SGLT2-hämmare. Det kommer ställas ökade krav på förskrivare att öka sin kännedom om läkemedlet och hur man följer upp och informerar om potentiella biverkningar. TLV behöver troligtvis ta ställning till subvention för dapagliflozin på indikationen.
Sjukdomen	
Förekomst	CKD är vanligt och prevalensen i Sverige är skattad till 11 procent (1 128 500 individer, CI: 1 048 880 - 1 224 415) (6, 7). Av dessa utgör CKD stadium 1 (3,1 %), stadium 2 (3,4 %), stadium 3 (4,5 %) och stadium 4 (0,16 %) (8). Vid utgången av 2019 behandlades 10 209 patienter i njurersättande behandling (dialys eller transplantation) i Sverige. Medelåldern var 60 år med en könsfördelning på 65 procent män och 35 procent kvinnor (9). Under 2019 upptogs 1143 patienter i njurersättande behandling. Kronisk njursvikt är en åldersrelaterad sjukdom med mer än fem gånger högre incidens bland personer över 65 år och har ökat i omfattning de senaste årtionden för båda könen (9). Delvis beror detta på en åldrande befolkning, men även ökad förekomst av bidragande etiologiska faktorer som hypertoni och diabetes. CKD har identifierats som en oberoende riskfaktor för hjärt- och kärlsjukdom och medför en uttalad risk för kardiovaskulära komplikationer samt en markant överdödlighet i hjärtsjukdomar (10, 11). Riskökning för hjärtkärlsjukdomen kommer tidigt i förloppet och är både relaterad till graden av albuminuri och graden av njurfunktionsnedsättning. Utökad behandling av njursjukdomar i ett tidigt stadium tillsammans med förebyggande behandling av riskfaktorer, utökad vård för njursjukdomar i slutstadiet och utbildning av vårdpersonal samt allmänhet har identifierats som insatser för att minska risken för tidig dödlighet vid CKD (7).
Sjukdomens svårighetsgrad	Patienter i njurersättande behandling skattar sin hälsa lägre i form av fysiska begränsningar, vitalitet samt allmän, emotionell, social och psykisk hälsa jämfört med svensk normal population. Mellan 2012 och 2016 hade patientgruppen med njurersättande behandling en 2- och 5-årsöverlevnad på 75,8 procent (CI: 74,6 - 76,9) respektive 53,9 procent (CI: 52,3 - 55,5) (12). I Sverige skattades överdödligheten 2017 vid CKD3-5 till 1461 (95 % CI: 1370 - 1557) individer jämfört med individer utan njurfunktionsnedsättning.

Nuvarande behandling	Behandlas barn ☐ och/eller vuxna ☒ Behandlingsmålen syftar huvudsakligen till att bromsa upp utvecklingen av njursvikten och att förhindra att patienten insjuknar i hjärt-kärlsjukdom genom: **Blodtrycksbehandling:** - Minskat saltintag. Diuretika. - Behandling till optimalt blodtryck. Nivåerna anges till systoliskt BT under 130-135 mmHg i olika internationella riktlinjer. ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonister (ARB). Loopdiuretika kan användas i syfte att sänka blodtrycket vid GFR <30 mL/min/1,73 m². **Blodsockerkontroll (vid diabetes mellitus typ 2):** - Metformin. Vid eGFR 30–45 mL/min/1,73 m² rekommenderas maxdos 500 mg x 2. Utsättning vid eGFR <30 mL/min/1,73 m². - SGLT2-hämmare kan sättas in vid GFR >30 mL/min/1,73 m2 och kombineras med metformin. - Glucagon-like peptide-1 receptor agonists – (GLP-1-receptor analoger) kan förbättra den glykemiska kontrollen hos patienter med diabetes mellitus typ 2 och bidra till att minska risken för hjärt-kärlsjukdom. De kan kombineras med metformin och SGLT2-hämmare. **Albuminuri:** - ACE-hämmare eller ARB. Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: Nationellt vårdprogram för kronisk njursjukdom (d2flujgsl7escs.cloudfront.net) 2021-05-10 (6). ACE-hämmare och ARB är de enda läkemedel som anses vara njurskyddande vid långtidsbehandling. Ett uppdämt behov av fler behandlingsalternativ bedöms föreligga.

Vetenskaplig dokumentation

	Dapa-CKD NCT03036150 (13)	**DIAMOND** NCT03190694 (14)
Typ av studie	RCT-studie, fas III Dubbelblind, placebokontrollerad, multicenterstudie	RCT-studie, fas II Dubbelblind, placebokontrollerad, cross-over
Status	Avslutad	Avslutad
Antal patienter	Antal deltagare: 4304 Kön: 33,1 % kvinnor. Medelålder: 61,8 år.	Antal deltagare: 53 Kön: 32 % kvinnor. Medelålder: 51 år.
Patientpopulation Inklusion, urval	- eGFR ≥25 och ≤75 mL/min/1,73m² (CKD-EPI). - Urin- alb/krea kvot ≥200 och ≤5000 mg/g (motsvarar 22,6 – 565 mg/mmol). - Behandling med ACE-hämmare/ARB i minst 4 veckor	- eGFR ≥25 mL/min/1,73m² - proteinuri ≥500 och ≤3500 mg/g per dygn (56,5 - 395,5 mg/mmol) - Behandling med ACE-hämmare/ARB i minst 4 veckor
Exklusion, urval	- DM typ 1 - Polycystisk njursjukdom - ANCA-vaskulit - SLE-nefrit - Immunoterapi för njursjukdom - Organtransplantation	- DM typ 1 eller 2 - Polycystisk njursjukdom - ANCA-vaskulit - SLE-nefrit - Immunoterapi för njursjukdom - Perifer kärlsjukdom - Risk för uttorkning eller vätskeförlust

	- Hjärtsvikt NYHA klass IV eller symtomatisk ischemisk hjärtsjukdom	
Interventions-behandling	Dapagliflozin 10 mg peroral tablett en gång dagligen. Mediantid: 2,4 år	Dapagliflozin 10 mg peroral tablett en gång dagligen i 6 veckor + 6 veckors wash-out.
Jämförelsearm	Placebo	Placebo
Resultat Primär utfallsvariabel	Sammansatt effektmått (time-to-event-analys): - ≥ 50 % sänkning av eGFR (CKD-EPI Formel) - Utvecklande av terminal njursvikt (definierat som dialys ≥28 dagar, njurtransplantation eller eGFR <15 mL/min/1,73m²) - Död av renal eller kardiovaskulär orsak. Dapagliflozin jämfört med placebo: **197 (9,2 %) vs 312 (14,5 %)** **HR: 0,61 (95 % CI: 0,51 – 0,72; P <0,001)**	Procentuellt förändrad mängd 24 timmars proteinuri jämfört med baslinjen under behandling med dapagliflozin relativt placebo: **0,9 % (95 % CI: –16,6 till 22,1; p=0,93)**
Sekundär utfallsvariabel (urval)	Sammansatt njurrelaterat utfall: - ≥ 50 % sänkning av eGFR - Utvecklande av terminal njursvikt - Död av renal orsak 142 (6,6 %) vs 243 (11,3 %) HR: 0,56 (95 % CI: 0,45 - 0,68; P<0,001) Sammansatt kardiovaskulärrelaterat utfall: - Sjukhusinläggning pga hjärtsvikt - Död av kardiovaskulär orsak 100 (4,6 %) vs 138 (6,4 %) HR: 0,71 (95 % CI: 0,55 - 0,92; P<0,009) Total mortalitet: 101 (4,7 %) vs 146 (6,8 %) HR: 0,69 (95 % CI: 0,53 - 0,88; P<0,004)	Effekt på GFR (iohexol clearance) Resultat (mL/min per 1,73 m²): -6,3 (9 5% CI: -1,4- 2,0) vs 0,3 (95 % CI: 4,6–8,0) Minskningen i GFR i var fullständigt reversibel inom 6 veckor efter avslutad behandling dapagliflozin.
Säkerhet	Dapagliflozin jämfört med placebo: Avslutad behandling: 12,7 % vs 14,4 % Avslutad behandling pga. biverkning: 118 (5,5 %) vs 123 (5,7 %) Hypoglykemi: 14 (0,7 %) vs 28 (1,3 %) Ketoacidos: 0 vs 2 Fourniers gangrän: 0 vs 1 Amputation: 35 (1,6 %) vs 39 (1,8 %) Hypovolemi: 127 (5,9 %) vs 90 (4,2 %) Fraktur 85 (4,0 %) vs 69 (3,2 %) Njurbiverkan 155 (7,2 %) vs 188 (8,7 %) Allvarliga biverkningar (inkl. död): 633 (29,5 %) vs 729 (33,9 %)	Dapagliflozin jämfört med placebo: Avslutad behandling pga biverkan: 1 (2 %) vs 1 (2 %) Utgjordes av fotsvullnad respektive cellulit. Allvarliga biverkningar: 1 (2 %) vs 1 (2 %) Utgjordes av koloncancer respektive cellulit. Inga fall av hypoglykemi, ketoacidos eller amputationer förekom.

Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	Dapa-CKD (13): - Samtliga effektmått som ingår i det sammansatta primära utfallsmåttet var fördelaktiga för dapagliflozin jämfört med placebo. Störst skillnad sågs för sjunkande GFR (5,2 % vs 9,3 %; HR 0,53) och minst skillnad för kardiovaskulär död (3 % vs 3,7 %; HR 0,81). NNT för det primära utfallsmåttet under behandlingstiden var 19 (95 % CI; 15–27).

	- Endast patienter med makroproteinuri inkluderades i Dapa-CKD och studieresultaten bör inte generaliseras till patienter med kronisk njursjukdom utan albuminuri. - I en prespecificerad subgruppsanalys av Dapa-CKD-studien har dapagliflozin visat samma fördelaktiga effekt på den primära effektvariabeln oavsett förekomst av diabetes mellitus typ 2 eller underliggande etiologi till den kroniska njursjukdomen (diabetes nefropati, glomerulonefritides, ischemisk/hypertensiv nefropati och okänd orsak) (15). DIAMOND (14): - Liten studie med kort behandlingstid. Ej designad för att studera långsiktig effekt av läkemedlet på njurfunktionen. Den snabba sänkningen av GFR som sågs efter påbörjad behandling med dagaliflozin ses även i Dapa-CKD-studien. Hemodynamiska förändringar som sänker det intraglomerulära trycket presenteras som underliggande mekanism och långsiktigt fördelaktigt för bevarande av den glomerulära funktionen. Data i Dapa-CKD-studien stödjer denna teori.
Pipeline	
Andra läkemedel med indikationen	Empagliflozin - EMPA-KIDNEY (NCT03594110). Placebokontrollerad fas III-studie. Effekten av empagliflozin på försämrad kronisk njursjukdom och kardiovaskulär död hos deltagare med CKD.
Andra indikationer för läkemedlet	COVID-19 - DARE-19 (NCT04350593). Placebokontrollerad fas III-studie som studerar effekt av dapagliflozin på komplikationer, död och förbättrad klinisk förbättring hos hospitaliserade patienter. Diabetes mellitus typ 2 - NCT03199053. Fas III-studie som studerar effekt och säkerhet av dapagliflozin och saxagliptin hos pediatriska patienter. Hjärtsvikt - DAPA-MI (NCT04564742). Placebokontrollerad fas III-studie. Effekt av tilläggsbehandling med dapagliflozin på sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt samt kardiovaskulär död hos patienter med hjärtinfarkt utan diabetes. - DELIVER (NCT03619213). Fas III-studie. Effekt på sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt samt kardiovaskulär död hos patienter med symtomatisk kronisk hjärtsvikt med bevarad EF.
Övrigt	
Hypoglykemi har rapporterats hos patienter med diabetes mellitus med samtidig insulinbehandling och SGLT2-hämmare rekommenderas att användas med försiktighet om förhöjd risk för ketoacidos föreligger. En signifikant ökad förekomst av amputationer och frakturer sågs i CANVAS-studien (16). Huruvida detta är en klasseffekt eller ej är oklart, men andra studier av SGLT2-hämmare har inte visat dessa biverkningar. Enligt amerikanska diabetesriktlinjer bör patienter med bensår eller hög risk för amputation endast behandlas med SGLT2-hämmarere efter en noga risknytta analys och en plan för fotvård och prevention (17).	

Författare

Pernilla Svanberg, ST-läkare Klinisk Farmakologi Lund, Region Skåne.
Anders Helldén, överläkare, Klinisk Farmakologi Lund, Region Skåne.

Författarna har lämnat jävsdeklaration.

Referenser

1. AstraZeneca. Forxiga, produktresumé. Läkemedelsverket [updated 2020-11-262021-02-19]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_sv.pdf.
2. Dekkers CCJ, Gansevoort RT, Heerspink HJL. New Diabetes Therapies and Diabetic Kidney Disease Progression: the Role of SGLT-2 Inhibitors. Curr Diab Rep. 2018;18(5):27.
3. Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, Correa-Rotter R, Greene T, Hou FF, et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant. 2020;35(2):274-82.
4. Rajasekeran H, Cherney DZ, Lovshin JA. Do effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with diabetes give insight into potential use in non-diabetic kidney disease? Curr Opin Nephrol Hypertens. 2017;26(5):358-67.
5. TLV. Pris- och beslutsdatabasen. Forxiga. [2021-02-19]. Available from: https://www.tlv.se/beslut/sok-i-databasen.html.
6. Nationellt vårdprogram för kronisk njursjukdom https://kunskapsstyrningvard.se/2020 [2021-02-22]. Available from: https://kunskapsstyrningvard.se/download/18.60a3cb351764c7dd73725ab7/1608280395320
7. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet. 2020;395(10225):709-33.
8. Södra sjukvårdsregionen. Tidig upptäckt och initial utredning av kronisk njursjukdom. Riktlinjer för preventiv nefrologi i Södra sjukvårdsregionen. https://vardgivare.skane.se/vardriktlinjer/njur-och-urinvagssjukdomar/#115262016 [
9. Svenskt njurregister. Svenskt njurregister årsrapport 2020 https://www.medscinet.net/snr/ [2021-02-22].
10. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Circulation. 2003;108(17):2154-69.
11. Läkemedelsboken. Njursjukdomar [2021-02-23]. Available from: https://lakemedelsboken.se/.
12. Svenskt njurregister. Svenskt njurregister årsrapport 2019 https://www.medscinet.net/snr/ [2021-02-22].
13. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-46.
14. Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ, Cattran D, Abdul Gafor AH, Greasley PJ, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(7):582-93.
15. Wheeler DC, Stefansson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(1):22-31.

16. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644-57.
17. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, 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):487-93.

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.