

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: FORXIGA (dapagliflozin)

Indicazione autorizzata: Forxiga è indicato negli adulti per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica.

Indicazione rimborsata oggetto della valutazione di innovatività: Forxiga è indicato negli adulti per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica classe NYHA II-III con frazione d'eiezione compresa >40%.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	O
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	X
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
Commento: Coerentemente con quanto stabilito nella determina sull'innovatività, il bisogno terapeutico viene valutato rispetto alle opzioni disponibili per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica con frazione d'eiezione >40% prima dell'introduzione di empagliflozin, inibitore del SGLT2 con riconosciuta innovatività condizionata e risultati su esiti clinici rilevanti, in particolare di riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. I farmaci (diuretici, betabloccanti, ACE inibitori/ARB, anti-aldosteronici) comunemente impiegati in questo setting hanno dimostrato un impatto limitato su morbilità e mortalità. Il bisogno terapeutico è, pertanto, da considerarsi moderato.		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

Commento: Per la sostanziale sovrapposibilità in termini di efficacia e sicurezza, il valore terapeutico aggiunto risulterebbe assente qualora venisse considerato come comparatore empagliflozin. Tuttavia, coerentemente con quanto stabilito nella determina sull'innovatività, il farmaco viene valutato rispetto alle opzioni disponibili prima dell'introduzione del "first in class" valutato con i criteri attualmente vigenti con innovatività condizionata in questa indicazione.

Le evidenze di dapagliflozin derivano dallo studio DELIVER, RCT verso placebo che ha arruolato circa 6.300 pazienti adulti con diagnosi di SC cronico in classe NYHA II-IV e FEVS >40%.

La maggior parte (75.3%) dei soggetti inclusi nello studio erano in classe NYHA II, mentre erano numericamente poco rappresentati quelli in classe IV (18 pazienti, 0.3% del totale). Tutti assumevano farmaci comunemente impiegati nel trattamento dello scompenso cardiaco: il 77.2% era trattato con ACEi/ARB/ARNI (4.8% con ARNI, sebbene non in indicazione), 82.7% con β -bloccanti, 97.8% con diuretici e 42.6% con MRA.

In un follow-up mediano di 28 mesi, dapagliflozin si è mostrato superiore al placebo nel diminuire l'incidenza dell'endpoint composito primario di morte CV, ricovero o visita urgente per scompenso cardiaco: 16.4% vs 19.5%, rispettivamente, con una riduzione del rischio relativo del 18% (HR 0.82, IC95% 0.73-0.92; $p < 0.001$) e un NNT (number needed to treat) per prevenire un evento primario pari a 32. Il beneficio è stato guidato principalmente dalla riduzione dei ricoveri per SC (dapagliflozin vs placebo: 10.5% vs 13.3%; HR 0.77, IC95% 0.67-0.89) rispetto agli altri due componenti dell'endpoint.

Come endpoint secondari, dapagliflozin ha ridotto significativamente l'endpoint composito di ricoveri totali, anche ripetuti, per SC e morte CV ($n=815$ vs 1051 ; HR 0.77, IC95% 0.67-0.89, $p < 0.001$) e la sintomatologia dello SC (valutata come variazione del KCCQ-TSS a 8 mesi rispetto al basale: win ratio 1.1, IC95% 1.03-1.21, $p=0.009$). Non statisticamente significativa la riduzione della mortalità cardiovascolare (dapagliflozin vs placebo: 7.4% vs 8.3%; HR 0.88, IC95% 0.74-1.05) e della mortalità generale (15.9% vs 16.8%; HR 0.94, IC95% 0.83-1.07).

L'effetto di dapagliflozin sull'endpoint primario è risultato coerente nei sottogruppi prespecificati per dati demografici e caratteristiche cliniche di base. Tuttavia, nonostante l'interazione non significativa, il beneficio è sembrato meno pronunciato nei pazienti con FEVS <50% (FEVS <50%: HR 0.87, IC95% 0.72-1.04; FEVS 50-59%: HR 0.79, IC95% 0.65-0.97; FEVS $\geq 60\%$: HR 0.78, IC95% 0.62-0.98).

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, lo studio ha confermato quanto già noto e non sono state identificate problematiche nuove rispetto ai dati già disponibili nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, malattia renale cronica o scompenso cardiaco a ridotta frazione d'eiezione.

A motivo di una efficacia di entità moderata dimostrata essenzialmente sulla riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, con un effetto significativo limitato sulla QoL e assente sulla mortalità, il **valore terapeutico aggiunto** può essere considerato **moderato**.

QUALITÀ DELLE PROVE

(Vedi tabella allegata GRADE pro: <https://grade.pro/>)

ALTA		X
MODERATA		O
BASSA		O
MOLTO BASSA		O
Commento: Nella valutazione GRADE_Pro è stato considerato lo studio pivotale DELIVER, studio randomizzato controllato verso placebo che ha valutato il rischio di ospedalizzazione/visite urgenti per scompenso cardiaco e la mortalità cardiovascolare. In assenza di downgrading, la qualità delle prove è da considerarsi alta .		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
Al farmaco viene riconosciuta l'innovatività condizionata a fronte di un bisogno terapeutico moderato, un valore terapeutico aggiunto moderato e una qualità delle prove alta. Il farmaco presenta le caratteristiche che hanno consentito di riconoscere l'innovatività condizionata al primo farmaco della classe in questa indicazione.		

Domanda: Dapagliflozin 10 mg OD rispetto a placebo per il trattamento dello scompenso cardiaco cronico sintomatico con FEVS >40%

Setting: pazienti adulti con scompenso cardiaco cronico sintomatico con FEVS >40%

Bibliografia: EPAR Forxiga <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga#assessment-history-section>; Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B et al, for the DELIVER Trial Committees and Investigators. *Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction.* N Engl J Med 2022; 387: 1089-1098, doi: 10.1056/NEJMoa2206286

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	dapagliflozin 10 mg OD	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Morte cardiovascolare o ospedalizzazione/visita urgente per insufficienza cardiaca (endpoint composito primario) (follow up: 28 mesi)												
1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	512/3131 (16.4%)	610/3132 (19.5%)	HR 0.82 (0.73 a 0.92)	32 meno per 1.000 (da 49 meno a 14 meno)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (componente endpoint primario) (follow up: 28 mesi)												
1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	329/3131 (10.5%)	418/3132 (13.3%)	HR 0.77 (0.67 a 0.89)	29 meno per 1.000 (da 42 meno a 14 meno)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
Visita urgente per insufficienza cardiaca (componente endpoint primario) (follow up: 28 mesi)												
1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	60/3131 (1.9%)	78/3132 (2.5%)	HR 0.76 (0.55 a 1.07)	6 meno per 1.000 (da 11 meno a 2 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
Morte per cause cardiovascolari (componente endpoint primario ed endpoint secondario) (follow up: 28 mesi)												
1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	231/3131 (7.4%)	261/3132 (8.3%)	HR 0.88 (0.74 a 1.05)	10 meno per 1.000 (da 21 meno a 4 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
Morte per ogni causa (endpoint secondario) (follow up: 28 mesi)												
1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	497/3131 (15.9%)	526/3132 (16.8%)	HR 0.94 (0.83 a 1.07)	9 meno per 1.000 (da 26 meno a 11 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Spiegazioni

a. studio DELIVER