



Ebaluazio txosten osoa:

<http://www.euskadi.eus/eusko-jaurларitza/cevime/>



## ENPAGLIFLOZINA

### BIHOTZ-GUTXIEGITASUN KRONIKO SINTOMATIKOAN

**Bai, baina... pazienteen erdiek ez lituzkete programan sartzeko irizpideak beteko**

Izen komertziala eta aurkezpenak:

Nahitaez deklaratu beharreko eszipientea: Laktosa monohidratoa

JARDIANCE® (Boehringer Ingelheim International GMBH)

Medikamentu dispentsatzeko baldintzak: Mediku-errezeta

10 mg; pelikulaz estalitako 30 konprimatu (51,52 €)

Ebaluazio-data: 2023ko martxoa

Indikazio berriaren finantzaketa-data: 2023ko otsaila

Baimentze-prozedura: Zentralizatua

Enpagliflozina (EMPA), 10 mg-ko dosian, 10 mg-ko dapagliflozinarekin (DAPA) batera, 2 motako sodio-glukosa kogarraiztailearen inhibitzaileak (iSGLT-2) dira, eta indikazio baimendua dute helduen bihotz-gutxiegitasun (BG) kroniko sintomatikoa tratatzeko. Ez dago bien arteko konparazio zuzenik.

Bi saiakuntza klinikotan ebaluatu da EMPA BGrako zer eraginkortasun duen: EMPEROR-Reduced (BG-EFm) eta EMPEROR-Preserved (BG-EFpm eta BG-EFk) saiakuntzetan; biak III. fasean, ausazkotuak, itsu bikoitzekoak eta plazeboarekin kontrolatuak. Lehenengo saiakuntzan, BG-EFm zuten paziente sintomatikoak aztertu ziren, tratamendu optimizatua zutela. Bigarrenean, BGA eta EBEF % 40 baino gehiago duten paziente sintomatiko eta egonkorak aztertu ziren. Aldagai nagusi konbinatua lehen gertaerara bitarteko denbora izan zen (heriotza kardiobaskularra edo bihotz-gutxiegitasunagatiko ospitalizazioa). EMPEROR-Reduced-en ikusi zen arrisku-murrizte absolutua (AMA) % 5,3 izan zela, eta TBK (tratatu beharreko paziente kopurua) 19 (KT % 95, 13tik 37ra) 16 hilabetera; efektua klinikoki garrantzitsutzat jotzen da. EMPEROR-Preserved-en, onura absolutua txikiagoa izan zen, eta denbora gehiago behar izan zen lortzeko: AMA % 3,3 izan zen, eta TBK, berriz, 31 (KT % 95, 20tik 71ra), 26 hilabetera.

Bi azterlanetan, onura, funtsean, NYHA II klasean ikusten da, partaide ziren paziente gehienak klase funtzional horretan baitzeuden. Era berean, azterketa esploratzaile ez-doituak iradokitzen du emaitza hori, batez ere, BGगतik izandako ospitalizazioak murriztu direlako izan daitekeela; ez da alde esanguratsurik aurkitu heriotza kardiobaskularri dagokionez. Onura ikusi zen, bai 2 motako diabetes mellitusa (DM2) zuten pazienteetan baita DM2 ez zutenetan ere.

BGA duten pazienteetan, EMPAren segurtasun-profila bat dator DM2aren tratamendurako orain arte eskuragarri dagoen informazioarekin. BGar buruzko saiakuntzetan, ondorio kaltegarri intzidentzia (hipotentsioa, hipogluzemia, gernu-infekzioak etab.) plazeboaren antzekoa izan zen; salbuespen dira infekzio genital arinak, gehiagotan jakinarazi baitziren EMPAren tratatutako pazienteetan. Infekzio genital konplikatu intzidentzia antzekoa izan zen, eta gainerako ondorio kaltegarri larriena plazebo taldean jakinarazitakoa baino pixka bat txikiagoa.

Oso populazio hautatuan aztertu da EMPA, eta saiakuntza klinikoetarako hasieran bildutako pazienteen % 51k soilik bete zituzten inklusio-irizpideak (bazeritutako gehienek ez zituzten irizpideak betetzen, nagusiki NT-proBNP maileri dagozkienak). Gainera, saiakuntza klinikoetan NYHA IV klase funtzionaleko paziente gutxi izan denez (% 0,3-0,5), baliteke lortutako onura populazio talde horretara ez hedatzeko modukoa izatea. Horregatik guztiगतik, EMPAren eraginkortasunari eta segurtasunari buruzko datuak ezin dira estrapolatu saiakuntzetan sartutako populazioez bestelakoetara.

EMPA ospitalizazioak murrizteko tratamendu-aukera bat da BGA duten pazienteetan, NYHA II-III klase funtzionalean badaude eta NT-proBNPren maila plasmatico altua badute, eta tratamendu optimizatua izan arren sintomekin jarraitzen badute. BG-EFm-a duten pazienteetan, DAPAk eraginkortasun-ebidientzia handiagoa du, heriotza kardiobaskular gutxiago izan direla erakutsi baitu. Bestalde, BG-EFpm eta BG-EFk kasuetan, bi farmakoek onura erakutsi dute BGगतik izan diren ospitalizazioak murrizteगतik; ez dago desberdintasun esanguratsurik heriotza kardiobaskularri dagokionez.

Sendagai berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozaintetako Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDEn bitartez, edo Internet bidez, helbide honetan: <https://www.notificaRAM.es>

Hobekuntza terapeutiko handia

Hobekuntza terapeutiko apala

**ONA DA EGOERA KONKRETUETARAKO**

Ez dakar hobekuntza terapeutikorik

Ezin Da Balioetsi: Informazio Urriega

**Idazkuntza Batzordea:** Iñigo Aizpuru, María Armendariz, Karnele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Leire Gil, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Mónica Martínez, Carmela Mozo, Isabel Porras, Guadalupe Rivero.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien eskumenera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariari edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: [cevime-san@euskadi.eus](mailto:cevime-san@euskadi.eus)

**Kalifikazioa batera eman dute Andaluziako, Gaztela eta Leongo, Nafarroako eta EAEko medikamentu berrien ebaluazio-batzordeak (MBEB).** Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen gutzia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldatetako gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoaren arabera.

## INDIKAZIOA<sup>15</sup>

10 mg-ko EMPA indikatuta dago helduen BG kroniko sintomatikoa tratatzeko. Tratamendua finantzatuta dago pazienteek BG-EFm-a (EBEF  $\leq$  % 40) eta NT-proBNPren maila plasmatico altua dutenean eta ez daudenean kontrolatuta BG-EFm tratatzeko gomendatzen diren egungo terapiekin (AEBI edo ARA II edo sakubitri/balsartana, BBarekin eta ARM batekin konbinatuta, horiekiko intolerantzia edo kontraindikaziorik ez badute); finantzatuta dago, halaber, EBEF > % 40 eta NT-proBNP altua duten paziente sintomatikoak tratatzeko.

10 eta 25 mg-ko EMPA, hasieran, DM2a monoterapiari tratatzeko baimendu zen, intolerantzia eragin edo beste sendagai batzuei gehituta metformina ego-  
kia ez zenerako.

## EKINTZA-MEKANISMOA ETA POSOLOGIA<sup>15</sup>

Ez dago argi zer mekanismoren bidez hobetzen duen EMPA BGa duten pazienteen pronostikoa; badirudi ez duela lotura zuzenik haren efektu hipogluzemiatzailearekin. EMPA modu selektiboan inhibitzen du SGLT-2a, eta neurrian handitu diuresi osmotikoa; horrek plasma-bolumena eta bolumen estrabaskularra murriztea eta arteria-presioa, berriz, pixka bat jaitea eragingo luke. Horrek guztiak potentzialki arindu ditzake aurrekarga eta poskarga benterikularra, eta ondorio onuragarria izan dezake bihotz-birmoldaketan.

Posologia: 10 mg/egun, elikagaiekin edo elikagairik gabe. Ez dago dosia doitu beharrik adineko pazienteei edo giltzurrun-gutxiegitasuna edo gibelego gutxiegitasuna dutenei. Ez da erabiltea gomendatzen kasu hauetan: gibelego gutxiegitasun larria duten pazienteekin, DM2a duten pazienteekin baldin eta glomerulu-iragazketa < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> badute, BGa duten pazienteekin baldin eta glomerulu-iragazketa < 20 ml/min/1,73m<sup>2</sup> badute, giltzurruneko gaixotasun terminala dutela edo hemodialisian daudela.

## ERAGINKORTASUN KLINIKOA<sup>21, 22, 23</sup>

Bi saiakuntza klinikotan ebaluatu da EMPA BGra zer eraginkortasun duen: EMPEROR-Reduced eta EMPEROR-Preserved saiakuntzetan; biak III. fasean, ausazkotuak, itsu bikoitzekoak eta plazeboarekin kontrolatuak. Lehenengo saiakuntzan, BG-EFm zuten paziente sintomatikoak aztertu ziren, tratamendu optimizatua zutelara. Bigarrenean, BGa eta EBEF % 40 baino gehiago duten paziente sintomatiko eta egonkorak aztertu ziren. Bi saiakuntzen helburu nagusia izan da EMPA heriotza kardiobaskularren edo bihotz-gutxiegitasunaren ondoriozko ospitalizazioaren arriskurako zer eragin duen ebaluatzea.

EMPEROR-Reduced saiakuntzan 3.730 paziente aztertu ziren (1.863 EMPA taldean eta 1.867 plazeboarekin). % 24 emakumeak ziren; batez besteko adina 67 urte; EBEFaren batezbestekoa % 27,5; % 75, NYHA II klase funtzionalean; NT-proBNPren mediana: 1.900 pg/ml. % 50ek DM2a zuten; % 52k kardiopatia iskemikoa (KI); % 37k fibrilazio aurikularra (FA), eta % 48k FG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Pazienteen % 94,7 BBrekin zegoen tratamenduan; % 71 ARM-rekin; % 70 AEBI/ARAI-rekin eta % 19,5 sakubitri/balsartanarekin.

EMPEROR-Preserved saiakuntzan 5.988 paziente aztertu ziren (2.997 EMPA taldean eta 2.991 plazeboarekin); % 45 emakumeak ziren; batez besteko adina 72 urte; EBEFaren batezbestekoa % 54; % 81, NYHA II klase funtzionalean; NT-proBNPren mediana: 950 pg/ml. % 49k DM2a zuten; % 35ek KI; % 51k FA eta % 50ek FG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Bi azterlanetan, aldagai nagusi konbinatua lehenengo gertaerara bitarteko denbora izan zen: heriotza kardiobaskularra izan, edo BGagatik ospitalizazioa izan, aldagai hori klinikoki garrantzitsutzat jotzen baita. EMPEROR-Reduced saiakuntzan (BG-EFm), 0,75eko HRA antzeman zen (KT % 95, 0,65etik 0,86ra), eta % 5,3ko AMA [TBK 19 (KT % 95, 13tik 37ra, 16 hilabetera)]. Eraginaren munta klinikoki garrantzitsutzat jotzen da. EMPEROR-Preserved saiakuntzan (BG-EFpm eta BG-EFk), EMPA onura absolutu txikiagoa erakutsi zuen, eta denbora gehiago behar izan zen onura nabarmentzeko: 0,79ko HRA antzeman zen (KT % 95, 0,69tik 0,90era) eta % 3,3ko AMA [TBK 31 (KT % 95, 20tik 71ra)] 26 hilabeteren buruan.

Bi saiakuntzetan, azterketa esploratzaile ez-doituak iradokitzen du emaitza hori, batez ere, BGagatik izandako ospitalizazioak murriztu direlako izan daitekeela: EMPEROR-Reduced [HR 0,69 (KT % 95: 0,59-0,81)] eta EMPEROR-Preserved [HR 0,71 (KT % 95: 0,60-0,83)]. Ez zen desberdintasun esanguratsurik aurkitu heriotza kardiobaskularri dagokionez: EMPEROR-Reduced [HR 0,92 (KT % 95: 0,75-1,12)] eta EMPEROR-Preserved [HR 0,91 (KT % 95: 0,76-1,09)]. Onura ikusi zen, bai DM2a zuten pazienteetan, bai, halaber, ez zutenetan.

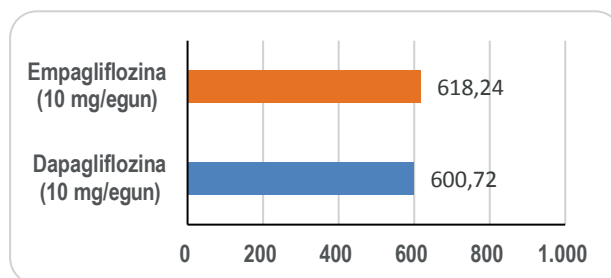
EMPEROR-Reduced azterlanean, aldagai nagusiaren onura, oro har, homogeneoa izan zen azpialdean analisietan, salbu eta arrazari dagokionez (murrizketa arraza zurikoan artean ez zen bestenean bezain nabarmena izan) eta EBEFari dagokionez, non datuek onura handiagoa erakusten duten EBEF  $\leq$  % 30 duten pazienteetan. EMPEROR-Preserved-en, BGagatik ospitalizazioen (giltzarriko aldagai sekundarioa) EBEFaren araberako azpialdean analisiak iradoki lezake eragin txikiagoa izango lukeela EBEF > % 60 duten pazienteetan.

## SEGURTASUNA<sup>23</sup>

BGa duten pazienteetan, EMPAren segurtasun-profila bat dator DM2aren tratamendurako orain arte eskuragarri dagoen informazioarekin. BGari buruzko

saiakuntzetan, ondorio kaltegarrien intzidentzia (hipotentsioa, hipogluzemiaz, gerru-infekzioak, zetoazidosi diabetikoa, hezur-hausturak eta anputazio ez-traumatikoak) plazeboarenaren antzekoa izan zen, infekzio genital arinak izan ezik, gehiagotan jakinarazi baitziren EMPAren tratamenduko pazienteetan. Infekzio genital konplikatuak intzidentzia antzekoa izan zen, eta gainerako ondorio kaltegarri larriena plazebo taldean jakinarazitakoa baino pixka bat txikiagoa.

## TRATAMENDUAREN URTEKO KOSTUA (€)



Iturria: Nomenklatorra, 2023ko maiatza.

## TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA<sup>21, 22, 25, \*</sup>

EMPA eta DAPA dira BG kroniko sintomatikoaren tratamendurako baimendutako indikazioa duten iSGLT-2ak. Ez dago bien arteko konparazio zuzenik.

BG-EFm-n (EBEF  $\leq$  % 40) EMPA erakutsi zuen eraginkorra zela aldagai nagusi konbinatuan (heriotza kardiobaskularra izan edo BGagatik ospitaleratu bitarteko denbora) NT-proBNP altua izan eta sintomatiko jarraitzen duten pazienteetan, nahiz eta pronostiko-onura frogatua duten beste tratamendu batzuk hartu (AEBI edo ARA-II edo sakubitri/balsartana, BB eta ARM batekin konbinatuta).

EMPA ez du erakutsi heriotza kardiobaskularra murrizten denik (esploratzeko aldagai sekundarioa). Aitzitik, DAPA-HF azterlanean (EBEF  $\leq$  % 40 duten pazienteak), ikusi zen DAPAren tratamenduko pazienteen heriotza kardiobaskularra (aldagai nagusiaren osagaia) gutxitzen zela. Dena den, kontuan hartzeko da EMPEROR-Reduced gertaera-arrisku handiagoa duten barnean hartzeko planifikatu zela eta ez dagoela EMPAren eta DAPAren arteko konparazio zuzenik.

BG-EFk-an diuretikokoak dira tratamendu estandarra, bai eta erlaxatutako komorbiditateak tratatzeko ere. EMPA da onura erakutsi duen lehen botika EBEF > % 40 eta aldagai nagusi konbinatuan (heriotza kardiobaskularra izan edo BGagatik ospitaleratu bitarteko denbora) NT-proBNP handia izanik BGa duten pazienteetan. Komenigarria litzateke EBEF handiagoak dituzten pazientei buruzko ebidentzia sendoagoa izatea.

DELIVER\* azterlanean, EBEFa kontserbatuta edo pixka bat murriztuta duten pazienteetan, DAPA ere onura erakutsi du aldagai nagusi konbinatuan (heriotza kardiobaskularra izan edo BGagatik ospitaleratu edo larrialdietara joan bitarteko denbora). BG-EFpm eta BG-EFk kasuetan, bi farmako horiekin izan diren emaitzak iradokitzen dute onura BG bidezko ospitalizazioak murriztearen kontura izango litzatekeela nagusiki, baina ez da alde esanguratsurik aurkitu heriotza kardiobaskularri dagokionez.

Oso populazio hautatuan aztertu da EMPA, eta saiakuntza klinikoetarako hasieran bildutako pazienteen % 51k soilik bete zituzten inklusio-irizpideak (baztertatutako gehienek ez zituzten irizpideak betetzen, nagusiki NT-proBNP maila dagozkienak). Horregatik guztiatik, EMPAren eraginkortasunari eta segurtasunari buruzko datuak ezin dira estrapolatu saiakuntzetan sartutako populazioez bestelakoetara. Onura, batez ere, NYHA II klasean ikusten da, partaide ziren paziente gehienak klase funtzional horretan baitzeuden. Saiakuntza klinikoetan NYHA IV klase funtzionaleko paziente gutxi izan denez (% 0,3-0,5), baliteke lortutako onura populazio talde horretara ez hedatzeko modukoa izatea.

EMPA tratamendu-aukera bat da BGa eta NT-proBNPren maila plasmatico handiak izan eta tratamendu optimizatua eduki arren sintomatiko jarraitzen duten pazienteen ospitalizazioak murrizteko, komorbiditateak ezin hobeto kontrolatzeak duen garrantzia ahaztu gabe.

Erreferentzia bibliografikoak eskuragarri daude hemen:

Informe de Posicionamiento Terapéutico de EMPAGLIFLOZINA en IC crónica sintomática.

\* Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2022; 387:1089-1098



Informe de evaluación completo: \_\_\_\_\_

<http://www.euskadi.eus/gobierno-vasco/cevime/>



## EMPAGLIFLOZINA

### EN INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA SINTOMÁTICA

**Sí, pero... la mitad de tus pacientes no cumpliría criterios de inclusión**

Nombre comercial y presentaciones:

JARDIANCE® (Boehringer Ingelheim International GMBH)

10 mg, 30 comprimidos recubiertos con película (51,52 €)

Excipiente de declaración obligatoria: Lactosa monohidrato

Condiciones de dispensación: Receta médica

Fecha de evaluación: Marzo 2023

Fecha de financiación nueva indicación: Febrero 2023

Procedimiento de autorización: Centralizado

La empagliflozina (EMPA) a la dosis de 10 mg junto a la dapagliflozina (DAPA) 10 mg son los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) con la indicación autorizada en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) crónica sintomática en adultos. No existen comparaciones directas entre ambas.

La eficacia de la EMPA en la IC ha sido evaluada en dos ensayos clínicos: el EMPEROR-Reduced (IC-FER) y el EMPEROR-Preserved (IC-FEIr e IC-FEe), ambos en fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. El primero de ellos incluyó pacientes con IC-FER sintomáticos y con tratamiento optimizado. El segundo incluyó pacientes con IC y FEVI > 40% sintomáticos y estables. La variable principal combinada fue el tiempo hasta el primer evento (muerte cardiovascular (CV) u hospitalización por IC). En el EMPEROR-Reduced se observó una RAR del 5,3% y un NNT de 19 (IC95% 13 a 37) a los 16 meses, cuya magnitud del efecto se considera clínicamente relevante. En el EMPEROR-Preserved el beneficio absoluto fue menor y fue necesario más tiempo para su obtención: RAR del 3,3% y un NNT de 31 (IC95% 20 a 71) a los 26 meses.

En ambos estudios el beneficio se evidencia, fundamentalmente, en clase NYHA II, ya que la mayoría de los pacientes incluidos estaban en esta clase funcional. Así mismo, el análisis exploratorio no ajustado sugiere que este resultado puede ser debido principalmente a una reducción en las hospitalizaciones por IC, no habiéndose hallado diferencias significativas en la mortalidad CV. El beneficio se observó en pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

El perfil de seguridad de la EMPA en pacientes con IC es concordante con la información disponible hasta el momento en el tratamiento de la DM2. En los ensayos para la IC la incidencia de efectos adversos (hipotensión, hipoglucemia, infecciones urinarias, etc.) fue similar a placebo, excepto las infecciones genitales leves que se notificaron con más frecuencia en los pacientes tratados con EMPA. La incidencia de infecciones genitales complicadas fue similar y la del resto de efectos adversos graves fue ligeramente inferior a la notificada en el grupo placebo.

La EMPA se ha estudiado en una población muy seleccionada y sólo el 51% de los pacientes inicialmente reclutados en los ensayos clínicos cumplieron con los criterios de inclusión (la mayoría de los excluidos no cumplían criterios principalmente en relación con los niveles de NT-proBNP). Además, la escasa representación en los ensayos clínicos de pacientes en clase funcional NYHA IV (0,3-0,5%) podría no hacer extensible su beneficio a este grupo de población. Por todo ello, los datos de eficacia y seguridad de la EMPA no son extrapolables a otras poblaciones diferentes a las incluidas en los ensayos.

La EMPA representa una opción de tratamiento para la reducción de hospitalizaciones en pacientes con IC, en clase funcional NYHA II-III y niveles plasmáticos elevados de NT-proBNP, que continúan sintomáticos a pesar del tratamiento optimizado. En pacientes con IC-FER DAPA tiene mayor evidencia de eficacia al haber mostrado reducciones de mortalidad CV. Por su parte, en la IC-FEIr e IC-FEe, ambos fármacos han demostrado beneficio a expensas de la reducción en las hospitalizaciones por IC no habiendo diferencias significativas en la mortalidad CV.

*Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar rellenando la tarjeta amarilla o a través de OSABIDE o por vía electrónica: <https://www.notificaRAM.es>*

Importante  
mejora  
terapéutica

Modesta  
mejora  
terapéutica

APORTA  
EN SITUACIONES  
CONCRETAS

No supone  
un avance  
terapéutico

No Valorable:  
Información  
Insuficiente

**Comité de redacción:** Iñigo Aizpuru, María Armendariz, Karmele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Leire Gil, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Mónica Martínez, Carmela Mozo, Isabel Porras, Guadalupe Rivero.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: [cevime-san@euskadi.eus](mailto:cevime-san@euskadi.eus)

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Castilla y León, Navarra y País Vasco. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

## INDICACIÓN<sup>15</sup>

La EMPA 10 mg está indicada en el tratamiento de la IC crónica sintomática en adultos. Está financiada en pacientes con IC-FER (FEVI  $\leq$  40%) y niveles plasmáticos elevados de NT-proBNP, no controlados con las terapias actuales recomendadas para IC-FER (IECA o ARA II o sacubitrilo/valsartán en combinación con BB y un ARM; salvo intolerancia o contraindicación a los mismos), así como en el tratamiento de pacientes con FEVI > 40%, sintomáticos y NT-proBNP elevado.

La EMPA 10 y 25 mg fue inicialmente autorizada para el tratamiento de la DM2, en monoterapia cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o añadida a otros medicamentos.

## MECANISMO DE ACCIÓN Y POSOLOGÍA<sup>15</sup>

No está claro el mecanismo por el cual la EMPA mejora el pronóstico de los pacientes con IC, parece no tener relación directa con su efecto hipoglucemiante. La EMPA inhibe de forma selectiva el SGLT-2, incrementando moderadamente la diuresis osmótica, lo que conllevaría una reducción del volumen plasmático y del extravascular, y una disminución leve de la tensión arterial. Todo ello podría aliviar potencialmente la precarga y poscarga ventricular, teniendo un efecto beneficioso sobre el remodelado cardíaco.

Posología: dosis de 10 mg/día, con o sin alimentos. No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con edad avanzada, insuficiencia renal o insuficiencia hepática. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave, filtrado glomerular estimado < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> en pacientes con DM2, < 20 ml/min/1,73m<sup>2</sup> en pacientes con IC, con enfermedad renal terminal o en hemodiálisis.

## EFICACIA CLÍNICA<sup>21, 22, 23</sup>

La eficacia de la EMPA en la IC ha sido evaluada en dos ensayos clínicos: el EMPEROR-Reduced y el EMPEROR-Preserved, ambos ensayos en fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. El primero de ellos incluyó pacientes con IC-FER sintomáticos y con tratamiento optimizado. El segundo, incluyó pacientes con IC y FEVI > 40% sintomáticos y estables. El objetivo principal en ambos ensayos fue evaluar el efecto de la EMPA sobre el riesgo de muerte CV u hospitalización por IC.

En el estudio EMPEROR-Reduced se incluyeron 3.730 pacientes (1.863 grupo EMPA y 1.867 placebo), 24% mujeres, media de edad de 67 años, media de FEVI 27,5%, el 75% en clase funcional NYHA II, mediana de NT-proBNP 1.900 pg/ml, 50% con DM2, 52% con cardiopatía isquémica (CI), 37% con fibrilación auricular (FA) y un 48% con FGe < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. El 94,7% de los pacientes estaban en tratamiento con BB, el 71% con ARM, el 70% con IECA/ARAI y el 19,5% con sacubitrilo/valsartán.

En el estudio EMPEROR-Preserved se incluyeron 5.988 pacientes (2.997 grupo EMPA y 2.991 placebo), 45% mujeres, media de edad de 72 años, media de FEVI 54%, el 81% en clase funcional NYHA II, mediana de NT-proBNP 950 pg/ml, 49% con DM2, 35% CI, 51% con FA y 50% con un FGe < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

La variable principal combinada en ambos estudios fue el tiempo hasta el primer evento, ya fuera muerte CV u hospitalización por IC, variable considerada clínicamente relevante. En el EMPEROR-Reduced (IC-FER) se observó un HR 0,75 (IC95% 0,65 a 0,86) y una RAR 5,3% (NNT de 19 (IC95% 13 a 37 a los 16 meses)). La magnitud del efecto se considera clínicamente relevante. En el EMPEROR-Preserved (IC-FEIr e IC-FEP) la EMPA demostró un beneficio absoluto menor y fue necesario más tiempo para mostrar beneficio: HR de 0,79 (IC95% 0,69 a 0,90) y RAR 3,3% (NNT de 31 (IC95% 20 a 71)) a los 26 meses.

En ambos estudios el análisis exploratorio no ajustado sugiere que este resultado puede ser debido principalmente a una reducción en las hospitalizaciones por IC: EMPEROR-Reduced (HR 0,69 (IC95%: 0,59-0,81)) y EMPEROR-Preserved (HR 0,71 (IC95%: 0,60-0,83)). No se hallaron diferencias significativas en la mortalidad CV: EMPEROR-Reduced (HR 0,92 (IC95%: 0,75-1,12)) y EMPEROR-Preserved (HR 0,91 (IC95%: 0,76-1,09)). El beneficio se observó en pacientes con y sin DM2.

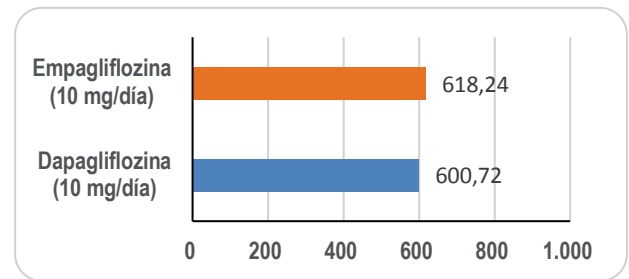
En el estudio EMPEROR-Reduced el beneficio en la variable principal, en general, fue homogéneo en los diferentes análisis de subgrupos, salvo para la raza (la reducción en la raza blanca fue menos pronunciada que en otras) y la FEVI en donde los datos muestran un mayor beneficio en los pacientes con FEVI  $\leq$  30%. En el EMPEROR-Preserved el análisis de subgrupos según la FEVI de la variable secundaria clave de hospitalizaciones por IC podría sugerir un menor impacto en pacientes con FEVI > 60%.

## SEGURIDAD<sup>23</sup>

El perfil de seguridad de la EMPA en pacientes con IC es concordante con la información disponible hasta el momento en el tratamiento de la DM2. En los ensayos para la IC la incidencia de efectos adversos (hipotensión,

hipoglucemia, infecciones urinarias, cetoacidosis diabética, fracturas óseas y amputaciones no traumáticas) fue similar a placebo excepto las infecciones genitales leves que se notificaron con más frecuencia en los pacientes tratados con EMPA. La incidencia de infecciones genitales complicadas fue similar y la del resto de efectos adversos graves fue ligeramente inferior a la notificada en el grupo placebo.

## COSTE TRATAMIENTO/AÑO (€)



Fuente: Nomenclátor, mayo 2023.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA<sup>21, 22, 25, \*</sup>

La EMPA y la DAPA son los iSGLT-2 con la indicación autorizada en el tratamiento de la IC crónica sintomática. No existen comparaciones directas entre ambas.

En la IC-FER (FEVI  $\leq$  40%) la EMPA demostró ser eficaz en la variable principal combinada (tiempo hasta muerte CV u hospitalización por IC) en pacientes con NT-proBNP elevados que persisten sintomáticos a pesar de tomar otros tratamientos con beneficio pronóstico demostrado (IECA o ARA-II o sacubitrilo/valsartán en combinación con BB y ARM).

La EMPA no ha demostrado reducción en la mortalidad CV (variable secundaria exploratoria). Por el contrario, en el estudio DAPA-HF (pacientes con FEVI  $\leq$  40%) se observó una reducción en la mortalidad CV (componente de la variable principal) en los pacientes tratados con la DAPA. No obstante, hay que tener en cuenta que el EMPEROR-Reduced se planificó para incluir pacientes con mayor riesgo de evento, y que no existen comparaciones directas entre la EMPA y la DAPA.

En la IC-FEP el tratamiento estándar son los diuréticos, así como el tratamiento de la comorbilidad asociada. La EMPA es el primer fármaco que ha mostrado beneficio en pacientes con IC con FEVI > 40% y NT-proBNP elevados en la variable principal combinada (tiempo hasta muerte CV u hospitalización por IC). Sería deseable tener una mayor solidez de la evidencia en pacientes con mayores FEVI.

En el estudio DELIVER\*, la DAPA en pacientes con FEVI preservada o ligeramente reducida también ha demostrado beneficio en la variable principal combinada (tiempo hasta muerte CV, hospitalización o visita a urgencias por IC). Los resultados con ambos fármacos en IC-FEIr e IC-FEP sugieren que el beneficio podría ser principalmente a expensas de la reducción en las hospitalizaciones por IC, no habiéndose hallado diferencias significativas en la mortalidad CV.

La EMPA se ha estudiado en una población muy seleccionada y sólo el 51% de los pacientes inicialmente reclutados en los ensayos clínicos cumplieron con los criterios de inclusión (la mayoría de los excluidos no cumplían criterios principalmente en relación con los niveles de NT-proBNP). Por todo ello, los datos de eficacia y seguridad de la EMPA no son extrapolables a otras poblaciones diferentes a las incluidas en los ensayos. El beneficio se evidencia, fundamentalmente, en clase NYHA II, ya que la mayoría de los pacientes incluidos estaban en esta clase funcional. La escasa representación en los ensayos clínicos de pacientes en clase funcional NYHA IV (0,3-0,5%) podría no hacer extensible su beneficio a este grupo de población.

La EMPA representa una opción de tratamiento para la reducción de hospitalizaciones en pacientes con IC y niveles plasmáticos elevados de NT-proBNP, que continúan sintomáticos a pesar del tratamiento optimizado, sin olvidar la importancia del control óptimo de las comorbilidades.

Las referencias bibliográficas están disponibles en:

[Informe de Posicionamiento Terapéutico de EMPAGLIFLOZINA en IC crónica sintomática.](#)

\* [Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2022; 387:1089-1098](#)