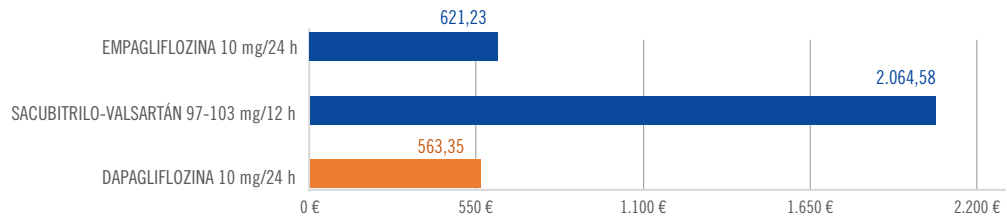


Dapagliflozina en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

Medicamento	FORXIGA®/EDISTRIDE®
Laboratorio	AstraZeneca
Presentación	10 mg, 28 comprimidos recubiertos con película (46,72€)
Grupo terapéutico	A10BK - Hipoglucemiantes no insulínicos (inhibidores de SGLT-2)
Condiciones de dispensación	Receta médica
Fecha de evaluación	Febrero 2022 (IPT)

Coste tratamiento/año (PVP €)*



* Calculado PVP IVA (en vigor desde febrero de 2023) menos deducción 7,5% según RD 8/2010

Resumen

- Dapagliflozina ha sido autorizada para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) sintomática con fracción de eyección reducida (FEr) en pacientes adultos. Está financiada únicamente para pacientes no controlados con las terapias de primera línea (IECA o ARA II con betabloqueantes [β B]) y de segunda línea (antagonistas de los receptores de mineralocorticoides [ARM]).
- La indicación de dapagliflozina en ICC con FEr se basa en el estudio DAPA-HF (de 18 meses de duración) realizado en pacientes con ICC sintomática NYHA II-IV con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) \leq 40%, con niveles plasmáticos elevados de péptidos natriuréticos de NT-proBNP y que presentaban un mal control pese al tratamiento de base con dosis optimizadas (combinación de un IECA o ARA-II o sacubitrilo-valsartán con β B y ARM, salvo intolerancia o contraindicación a los mismos). Dapagliflozina redujo un 4,9% (16,3% vs. placebo 21,2%) el riesgo de presentar muerte cardiovascular (CV) o empeoramiento de la IC (hospitalización o visita a urgencias que requiere tratamiento intravenoso), con un NNT de 21 (IC95%: 15 a 38). Es decir, habría que tratar a 21 pacientes con dapagliflozina añadida a su terapia, durante 18 meses, para evitar la aparición de un evento en uno de ellos. La variable utilizada se considera clínicamente relevante, así como la magnitud de la diferencia observada respecto a placebo.
- El beneficio se observó en los pacientes con y sin diabetes mellitus tipo2 (DM2). El efecto tendió a disminuir a medida que empeoraba la clase funcional. En los pacientes de clase NYHA III-IV no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas para la variable principal.
- El tipo y la intensidad de los efectos adversos es concordante con el perfil de seguridad ya conocido de dapagliflozina. Los efectos adversos más frecuentes fueron los relacionados con la depleción de volumen (hipotensión, deshidratación e hipovolemia), en un 7,2% de los pacientes tratados con dapagliflozina y en un 6,5% de los tratados con placebo.

No valorable:
información insuficiente

No supone un avance
terapéutico

APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS

Modesta mejora
terapéutica

Importante mejora
terapéutica

Esta calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Castilla y León, Navarra y País Vasco.

Para pacientes con ICC-FEr no controlados con terapias de primera (IECA o ARA II con β B) y segunda línea (ARM) se dispone actualmente de sacubitrilo/valsartán con el que dapagliflozina no se ha comparado. Dapagliflozina se posiciona en el tercer escalón de tratamiento para añadir a la terapia estándar, siendo una opción más eficiente que sacubitrilo/valsartán.

INDICACIÓN Y POSOLOGÍA

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida (IC-FEr) en adultos. Está financiada para pacientes no controlados con las terapias de primera línea (IECA o ARA II con betabloqueantes [βB]) y segunda línea (antagonistas de los receptores de mineralocorticoides [ARM]).

Dapagliflozina 10 mg está también autorizada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y para el tratamiento de la enfermedad renal crónica.

Posología y forma de administración: vía oral. 10 mg/día, con o sin alimentos. No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con edad avanzada o insuficiencia renal. Debido a la experiencia limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en pacientes con tasa de filtración glomerular (TFG) < 25 ml/min. En caso de insuficiencia hepática grave, la ficha técnica recomienda una dosis de inicio de 5 mg. Sin embargo, esta presentación no está actualmente comercializada en España y los comprimidos de 10 mg no deben partirse.

MECANISMO DE ACCIÓN

Inhibición del SGLT-2, que reduce la reabsorción de glucosa y de sodio a nivel renal, lo que conlleva la excreción urinaria de glucosa y la diuresis osmótica. Se cree que el aumento del suministro de sodio al túbulo distal aumenta la retroalimentación tubuloglomerular y reduce la presión intraglomerular. Todo ello conlleva una reducción de la sobrecarga de volumen, de la presión sanguínea y de la precarga y la poscarga.

EFICACIA CLÍNICA

La autorización de la indicación se basa en un ensayo clínico, DAPA-HF, fase III, aleatorizado y doble ciego, frente a placebo, para determinar el efecto de dapagliflozina 10 mg añadida al tratamiento estándar* en la incidencia de muerte CV o empeoramiento de la IC (hospitalización o visita a urgencias que requiere tratamiento intravenoso) en pacientes con IC-FEr (NYHA II-IV y FEVI ≤ 40%), con niveles plasmáticos elevados de NT-proBNP, estratificados con y sin DM2.

Se aleatorizaron 4.744 pacientes; el 67,5% con NYHA clase II; < 1% con NYHA clase IV; 56% con antecedentes de cardiopatía isquémica; 42% con DM2; 24% con fibrilación auricular.

Respecto al tratamiento de base de la IC, el 56% recibían IECA, 27% ARA-II; 11% sacubitrilo/valsartán, 96% βB; 71% ARM y 93% diuréticos. El uso de dispositivos cardíacos fue del 33-34%.

Durante una mediana de 18,2 meses de seguimiento, la variable principal combinada de muerte CV o empeoramiento de la IC ocurrió en 386 de 2.373 pacientes (16,3%) en el grupo de dapagliflozina y en 502 de 2.371 pacientes (21,2%) en el grupo de placebo; HR:0,74 (IC95%: 0,65 a 0,85); NNT: 21 (IC 95%: 15 a 38). Habría que tratar a 21 pacientes durante 18 meses para evitar la aparición de un evento al añadir dapagliflozina al tratamiento. Los resultados de los componentes de la variable combinada (muerte CV, hospitalización por IC y visita a urgencias por IC) fueron concordantes con el resultado global.

El efecto de dapagliflozina en la variable principal fue homogéneo en los pacientes con o sin DM2. Dapagliflozina tuvo mayor eficacia en NYHA II (HR=0,63; IC95%: 0,52 a 0,75) que en NYHA III-IV (HR=0,90; IC95%: 0,74 a 1,09), donde los resultados no alcanzaron la significación estadística.

En un análisis de subgrupos de los componentes de la variable principal, la reducción de la mortalidad CV se observó solo en pacientes con NYHA II (HR=0,63; IC95%: 0,49 a 0,81). No se observaron diferencias en el empeoramiento de la IC entre los grupos de pacientes con NYHA II y con NYHA III-IV.

*Tratamiento estándar: IECA o ARA-II o sacubitrilo/valsartán, más βB cardioselectivo; además, espironolactona o eplerenona (ARM), diuréticos y/o dispositivos cardíacos, si son necesarios.

SEGURIDAD

El perfil de seguridad de dapagliflozina en pacientes con IC-FEr es concordante con la información disponible hasta el momento en el tratamiento de la DM2. El porcentaje de efectos adversos graves fue del 37,8% vs. 42% en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente.

La incidencia de efectos adversos asociados a depleción de volumen (deshidratación, hipovolemia o hipotensión) fue de 7,2% en el grupo de dapagliflozina frente a 6,5% en el grupo de placebo, sin diferencias significativas.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Dapagliflozina representa una opción de tratamiento en pacientes sintomáticos con IC-FEr (FEVI ≤ 40%) y niveles plasmáticos elevados de BNP o de NT-proBNP que presenten un mal control (de forma que continúen sintomáticos con grado II-III de la NYHA) pese al tratamiento con dosis optimizadas de IECA o ARA II en combinación con βB y ARM (salvo intolerancia o contraindicación a los mismos), tras haber valorado que el mal control no es debido a incumplimiento terapéutico. No existen datos suficientes para recomendarlo en clase IV de la NYHA. No se ha estudiado en pacientes con TFGe < 30 ml/min/1,73 m² ni con IC con fracción de eyección preservada ni en pacientes con DM1.

No existen comparaciones directas entre dapagliflozina y sacubitrilo/valsartán. Una comparación indirecta elaborada por NICE concluye que la eficacia de ambos en reducción de variables de morbilidad y mortalidad es similar. Aunque son fármacos que difieren en su mecanismo de acción, podrían situarse en un tercer escalón de tratamiento en pacientes no controlados a pesar del tratamiento optimizado con las terapias de primera (IECA o ARA II con βB) y segunda línea (ARM). Dapagliflozina es una opción más eficiente que sacubitrilo/valsartán.

Los datos de dapagliflozina en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán son limitados: alrededor del 11% del total de pacientes del ensayo DAPA-HF. El análisis de este subgrupo mostró resultados de eficacia y seguridad similares a los de toda la población del ensayo.

Existe la posibilidad de tratamiento combinado con dapagliflozina y sacubitrilo/valsartán (+ βB + ARM). El impacto presupuestario en este escenario es muy elevado para asumir una utilización generalizada de esta combinación y se limitaría a pacientes seleccionados.

En pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida o con IC, para el control glucémico se recomiendan los inhibidores SGLT-2 en terapia combinada, por su efecto demostrado en la reducción de eventos cardiovasculares, de mortalidad y de hospitalización por insuficiencia cardíaca.



Documento elaborado por el Grupo de Trabajo de Atención Primaria de la Comisión Asesora en Farmacoterapia de Castilla y León (CAFCYL), en colaboración con el Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CMENM) a partir del Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) disponible en la página web de la AEMPS: [Informe de Posicionamiento Terapéutico de DAPAGLIFLOZINA en ICC sintomática con FEr en pacientes adultos](#)
Adoptado por la CAFCYL el 14 de diciembre de 2022