

# Dapagliflozina en enfermedad renal crónica

<b>Medicamento</b>	FORXIGA®/EDISTRIDE®
<b>Laboratorio</b>	AstraZeneca y Tau
<b>Presentación</b>	10 mg, 28 comprimidos recubiertos con película (46,72€)
<b>Grupo terapéutico</b>	A10BK - Hipoglucemiantes no insulínicos (inhibidores de SGLT-2)
<b>Condiciones de dispensación</b>	Receta médica
<b>Fecha de evaluación</b>	marzo 2023 (IPT)

## Coste tratamiento/año\*



\* calculado PVP IVA menos deducción 7,5% según RD 8/2010

## Resumen

- Dapagliflozina es el primer iSGLT-2 autorizado en adultos para el tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC). Su financiación se restringe al tratamiento de los pacientes con ERC (filtrado glomerular estimado (FGe)  $\geq 25$  y  $\leq 75$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), con o sin diabetes mellitus tipo 2 (DM2), con una ratio albúmina/creatinina en orina [RAC]\* entre 200 y 5.000 mg/g y con evidencia de aumento de esta durante 3 meses o más, y que no estén controlados pese al tratamiento con dosis estables optimizadas de terapias de primera línea (IECA o ARA II).
- La aprobación de la indicación de dapagliflozina en ERC se basa en los resultados del DAPA-CKD, primer ensayo clínico que ha incluido pacientes con o sin DM2 y ERC con el objetivo de evaluar eventos renales. El 98,4% de los pacientes se encontraban en tratamiento con IECA o ARA II. El 37% presentaba enfermedad cardiovascular. La edad media fue de 62 años y solo un 11,3% de los pacientes tenían 75 años o más. Dapagliflozina, durante una mediana de seguimiento de 2,4 años, redujo el riesgo en un 39% (HR 0,61; IC 95% 0,51 -0,72; P < 0,001) en una variable compuesta por: el descenso del FGe de al menos el 50%, la ERC avanzada o la muerte por causa renal o cardiovascular, tanto en pacientes con DM2 como en no diabéticos (NNT 19 IC95% 15-27).
- La mayor evidencia se observó en pacientes con niveles altos de albuminuria, ya que en el DAPA-CKD más del 90% de la población incluida (3.860 pacientes) presentaba valores de RAC  $\geq 300$  mg/g (categoría A3), existiendo incertidumbre en pacientes con un RAC < 300 mg/g por su baja representación en el ensayo (10%: 444 pacientes).
- 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 5,9% de los pacientes tratados con dapagliflozina y en un 4,2% de los tratados con placebo.

\* Existen diferentes acrónimos para referirse a la ratio albúmina/creatinina en orina: RAC, ACR o CAC (cociente albúmina creatinina).

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.

Dapagliflozina se posiciona como terapia de segunda línea añadida a IECA o ARA II en pacientes con ERC (FGe  $\geq 25$  y  $\leq 75$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), con o sin DM2, con RAC mayor de 300 durante 3 meses o más y que no estén controlados con dosis estables optimizadas de terapias de primera línea (IECA o ARA II).

## INDICACIÓN Y POSOLOGÍA

La nueva indicación aprobada para dapagliflozina es el tratamiento de la ERC en adultos. Su financiación se restringe al tratamiento de los pacientes con ERC (filtrado glomerular estimado (FGe)  $\geq 25$  y  $\leq 75$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), con o sin diabetes mellitus tipo 2, con una ratio albúmina/creatinina en orina [RAC] entre 200 y 5.000 mg/g y evidencia de aumento durante 3 meses o más y que no estén controlados pese al tratamiento con dosis estables optimizadas de terapias de primera línea (IECA o ARA II).

Dapagliflozina ya estaba autorizada para el tratamiento de la DM2 y de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida (IC-FER).

**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. 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

El DAPA-CKD es el primer ensayo clínico en fase III de dapagliflozina que ha incluido 4.304 pacientes con o sin DM2 y ERC con el objetivo principal de evaluar eventos renales y cardiovasculares. Los criterios de selección de pacientes para este estudio fueron FGe 25-75 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (75% de la población entre 30 y 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> y un FGe medio de 43,1 $\pm$ 12,3 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) y albuminuria con RAC  $\geq 200$  mg/g a 5.000 mg/g (mediana RAC= 949,3 mg/g). El 37% presentaba enfermedad cardiovascular y el 11% tenían insuficiencia cardíaca. La edad media fue de 62 años y solo un 11,3% de los pacientes tenía 75 años o más. El 67,5% tenían DM2 y con un valor medio de HbA1c: 7,8 + 1,7. Solo se incluyeron en el estudio el 57% de las personas inicialmente reclutadas.

Se comparó dapagliflozina 10 mg/día vs placebo añadido al tratamiento estándar (IECA o ARAII a dosis estables y optimizadas). La variable principal compuesta fue el tiempo hasta la aparición de: una disminución sostenida de  $\geq 50\%$  del FGe, enfermedad renal avanzada (definida como valor de FGe sostenido  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, tratamiento crónico de diálisis o trasplante renal), o muerte cardiovascular o renal.

Durante una mediana de 2,4 años, en que se interrumpió prematuramente el ensayo, el evento primario ocurrió en 197 de 2.152 participantes (9,2%) en el grupo de la dapagliflozina y en 312 de 2.152 participantes (14,5%) en el grupo placebo (HR 0,61; IC 95%; 0,51-0,72;  $p < 0,0001$ ). Todos los componentes de la variable compuesta contribuyeron a la reducción observada. Sin embargo, para el componente de muerte renal solo se informaron ocho eventos (2 en el grupo de dapagliflozina y 6 en el placebo) y el componente de muerte CV fue menor en el brazo de dapagliflozina, pero no alcanzó significación estadística (HR 0,81, IC95% 0,58-1,12). El número de pacientes a tratar durante 2,4 años para prevenir evento primario fue de 19 (IC 95% 15-27). También mostró una reducción de la mortalidad por cualquier causa 4,7% vs 6,8% HR=0,69 (0,53 a 0,88) NNT=48 (29 a 143).

El beneficio de la dapagliflozina se observó en pacientes con y sin DM2. Los resultados de los análisis de subgrupos fueron consistentes con el análisis principal. El beneficio apareció independientemente del FGe, aunque solo un 10% de los pacientes tenían un FGe  $> 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y aproximadamente un 14 % un FGe  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Respecto a la albuminuria, aunque el criterio de inclusión era un valor basal de RAC  $\geq 200$  mg/g, los 4.304 pacientes finalmente reclutados y aleatorizados tenían una mediana de valor muy superior, de 949 mg/g con un rango intercuartil de 477-1.885 mg/g. El 90% (3.860) tenían valores superiores o iguales a 300 mg/g frente al 10% (444 pacientes) que presentaron valores de RAC entre 200 y 300 mg/g. La eficacia de dapagliflozina se observó fundamentalmente en pacientes con macroalbuminuria (A3) con alto riesgo de progresión renal.

No existen comparaciones directas de dapagliflozina con otros iSGLT-2 en ERC. El ensayo CREDENCE con canagliflozina confirmó la nefroprotección de un iSGLT-2 en pacientes con DM2 y ERC. En el ensayo EMPA-KIDNEY, empagliflozina 10 mg/día ha demostrado un efecto similar a dapagliflozina en el mismo tipo de pacientes con ERC y valores de albuminuria altos. Ni canagliflozina ni empagliflozina tienen la indicación autorizada.

## SEGURIDAD

El perfil de seguridad de dapagliflozina en pacientes con ERC es concordante con la información disponible hasta el momento en el tratamiento de la DM2. El porcentaje de efectos adversos graves fue del 29,5% vs. 33% en los grupos de dapagliflozina y placebo. Los efectos secundarios más comunes fueron hipoglucemia, infecciones genitales, mareos, erupción cutánea, dolor de espalda, disuria (dolor al orinar) y poliuria (aumento en la producción de orina). Con respecto a las ITU, se observó un mayor número de episodios graves en el grupo tratado con dapagliflozina, principalmente en pacientes con DM2.

La incidencia de efectos adversos asociados a depleción de volumen (deshidratación, hipovolemia o hipotensión) fue de 5,9% en el grupo de dapagliflozina frente a 4,2% en el grupo de placebo,  $P=0,01$ . No se observó ningún caso de cetoacidosis. Deben tenerse en cuenta otros riesgos ya conocidos, como gangrena de Fournier y la amputación de miembros inferiores.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

El manejo de la ERC tiene como objetivo retrasar la progresión de la enfermedad y reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular. El tratamiento de la ERC debe basarse en el control estricto de los factores de riesgo de progresión. Los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA o ARA II) son la base de la terapéutica de la ERC, ya que han demostrado reducir tanto la evolución a enfermedad renal avanzada como el tiempo hasta doblar las cifras de creatinina. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa (iSGLT-2) han demostrado su beneficio cardiovascular e hipoglucemiante.

La evidencia de dapagliflozina en ERC proviene de la población incluida en el ensayo DAPA-CKD, no siendo extrapolable a todos los pacientes con ERC, motivo por el que su financiación se ha restringido a pacientes con o sin DM2 y con ERC (FGe  $\geq 25$  y  $\leq 75$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, con macroalbuminuria RAC mayor de 200 durante 3 meses o más) no controlados pese al tratamiento con dosis estables optimizadas de terapias de primera línea (IECA o ARA II). Persiste cierta incertidumbre sobre los resultados en situaciones poco representadas en el ensayo, como son: población mayor de 75 años (población con mayor incidencia de ERC), pacientes con valores de FGe extremos, pacientes con RAC entre 200 y 300 mg/g, así como pacientes sin tratamiento optimizado con IECA o ARA II. Por otro lado, la interrupción prematura del estudio no permite sacar conclusiones firmes sobre el resultado en mortalidad renal y cardiovascular.

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:

[dapagliflozina \(Edistride@Forxiga@\) en enfermedad renal crónica](mailto:dapagliflozina(Edistride@Forxiga@)en.enfermedad.renal.cronica)

Adoptado por la CAFCYL el 29 de marzo de 2023

