



Dapagliflozina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria

ETS 2023-014 I



Grupo de trabajo

El grupo de trabajo responsable de elaborar el siguiente informe estuvo integrado por miembros de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU).

Consejo Técnico AETSU

Dra. Alejandra Croci

Dr. Javier Pintos

Dra. Magdalena Irisarri

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Alcance

El alcance de este informe es evaluar la eficacia y seguridad de la dapagliflozina para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. No tiene como objetivo emitir juicios al respecto de la conveniencia de su implementación, uso o incorporación al sistema de salud.

Para citar este informe:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU). Dapagliflozina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida. Informe de evaluación de tecnología sanitaria ETS 2023-014 I. Montevideo, Uruguay; Octubre, 2023.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU)

Teléfono: (+598) 24015641

José Enrique Rodó 1840 - Montevideo, Uruguay

info@aetsu.org.uy

www.aetsu.org.uy



ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS	4
RESUMEN.....	5
1. INTRODUCCIÓN	7
2. TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA.....	9
3. OBJETIVO	10
4. METODOLOGÍA.....	10
5. RESULTADOS.....	12
5.1 COBERTURA DE LA TECNOLOGÍA.....	17
6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	18
7. BIBLIOGRAFÍA	20



Glosario de abreviaturas

ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FNR	Fondo Nacional de Recursos
FTM	Formulario Terapéutico de Medicamentos
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Insuficiencia cardíaca
IC-FE	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia
IC-FEp	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada
IC-FEr	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida
ITT	Intención de tratar
NT-proBNP	péptido natriurético cerebral
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
KCCQ	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
MSP	Ministerio de Salud Pública
TFGe	Tasa de filtración glomerular estimada



RESUMEN

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico en el que existe un trastorno cardíaco estructural o funcional que afecta la capacidad del ventrículo para la adecuada contracción y relajación de este (IC sistólica y diastólica, respectivamente). Puede ser causada por enfermedades del miocardio, pericardio, endocardio, válvulas cardíacas, vasos o por trastornos metabólicos. La IC debido a disfunción del ventrículo izquierdo se clasifica según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, denominándose insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida cuando la fracción de eyección es igual o menor a 40%.

Objetivo

Sintetizar la evidencia disponible en cuanto a eficacia y seguridad de la dapagliflozina para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

Metodología

Se efectuó la revisión y el análisis de los Informes de Síntesis de Evidencia (ISE 2023-014 e ISE 2023-017), realizados por el Departamento de Documentación y Análisis de AETSU, y posterior extracción de los datos para su procesamiento. Se realizó una búsqueda para conocer la situación de cobertura del medicamento en nuestro país.

Resultados

Se encontró que existe un ECA principal (DAPA-HF) donde se reclutaron 4744 pacientes, y fueron designados a recibir dapagliflozina o placebo (ambas ramas acompañadas de un tratamiento estándar). El *outcome* principal fue de tipo compuesto: primer empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o muerte. Se obtuvo un *hazard ratio* (HR) de 0,74 (IC95%: 0,65 a 0,85). El *outcome* secundario principal también fue compuesto: hospitalización por falla cardíaca o muerte por causas cardiovasculares. Se obtuvo un HR de 0,75 (IC95%: 0,65 a 0,85). Se evaluaron estos beneficios en subgrupos preestablecidos en este ECA principal, como por ejemplo en pacientes diabéticos y no diabéticos, o con función renal normal o disminuida.

Conclusiones

Entre los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida, aquellos que recibieron dapagliflozina tuvieron un menor riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o de muerte de causa cardiovascular. También presentaron un mejor puntaje en cuanto a los síntomas relacionados con la insuficiencia cardíaca lo que significa que la sintomatología propia de la insuficiencia cardíaca fue menor en esos pacientes. Los beneficios fueron observados tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos, así como en aquellos con función renal normal o disminuida. Respecto a la función renal, se observó



un enlentecimiento del deterioro de la función renal con el correr del tiempo. El perfil de seguridad de la dapagliflozina demostrado en el estudio DAPA-HF es adecuado.





1. INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico en el que existe un trastorno cardíaco estructural o funcional que afecta la capacidad del ventrículo para la adecuada contracción y relajación de este (IC sistólica y diastólica, respectivamente). La IC puede ser causada por enfermedades del miocardio, pericardio, endocardio, válvulas cardíacas, vasos o por trastornos metabólicos¹.

La IC afecta a más de 64 millones de personas en todo el mundo y su prevalencia es de 1% a 3% en la población. La mortalidad o rehospitalización por IC a los 30 días en América Latina corresponde a un 11%. La tasa de mortalidad por insuficiencia cardíaca en Uruguay fue de 29,9 cada 100.000 habitantes en el año 2021, lo que equivale a una mortalidad del 0,029% en nuestra población, lo cual se condice con la prevalencia a nivel mundial^{2,3,4}.

Consultada la Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular de Uruguay, nos informa que, en Uruguay según el informe de egresos hospitalarios por enfermedades del sistema circulatorio del Uruguay en el año 2020, hubo 24.246 egresos por enfermedades del sistema circulatorio, de los cuales 5.090 (19,4%) fueron por insuficiencia cardíaca. Un estudio realizado por Artucio y col de sobrevida al año de pacientes con egresos múltiples por enfermedades cardiovasculares en Uruguay en el año 2020 mostró que la mortalidad global al año fue de 35,3% y la insuficiencia cardíaca fue responsable del 24% de los pacientes con 2 o más egresos en ese año⁵.

La IC debido a disfunción del ventrículo izquierdo se clasifica según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en tres categorías: IC-FEr o IC sistólica, con FEVI reducida $\leq 40\%$, IC-FEp o IC diastólica con FEVI preservada $\geq 50\%$ y IC-FEi con FEVI intermedia de 41 a 49%¹.

A su vez la IC se puede clasificar según la clase funcional en cuatro categorías dependiendo la sintomatología presente y la limitación funcional.

- Clase I: Ausencia de síntomas y de limitación funcional.
- Clase II: Síntomas o limitación funcional.
- Clase III: Síntomas importantes o marcada limitación funcional.
- Clase IV. Síntomas graves o limitación funcional grave⁶.

La sintomatología puede desarrollarse paulatinamente o de forma abrupta. Los síntomas más comunes son: disnea de esfuerzo, edemas periféricos, taquicardia, ascitis, aumento de peso, fatiga, presión venosa yugular elevada y crepitantes pulmonares³.

Los factores de riesgo más importantes son la hipertensión y la diabetes mellitus. Una presión arterial elevada incrementa el riesgo de IC en un 200%, siendo además proporcional



con la gravedad de la enfermedad. En cuanto a la diabetes, en especial en mujeres, aumenta 2-8 veces el riesgo de IC¹.

Los objetivos del tratamiento de IC-FEr son reducir la morbimortalidad. En este sentido, es fundamental disminuir los síntomas, mejorar la calidad de vida relacionada con la salud, el estado funcional, y disminuir la tasa de hospitalización. El abordaje incluye el tratamiento de la causa de la IC, las comorbilidades del paciente, el monitoreo, la atención preventiva, la coordinación de cuidados, la educación y el apoyo para el autocuidado. Asimismo, la terapia farmacológica incluye: diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II o inhibidores de angiotensina y del receptor neprilisina, dapagliflozina, hidralazina más nitrato, digoxina y antagonistas del receptor mineralocorticoide. En determinadas situaciones clínicas se puede realizar rehabilitación cardíaca, cuidados paliativos, terapia con dispositivos (que incluye la terapia de resincronización cardíaca, el desfibrilador cardioversor implantable y el soporte circulatorio mecánico, como el dispositivo de asistencia ventricular izquierda) y el trasplante cardíaco¹.

En Uruguay el Fondo Nacional de Recursos (FNR) da cobertura financiera tanto de la cirugía como del trasplante cardíaco en aquellos pacientes que cumplan con los requisitos especificados en las siguientes normativas: “Cirugía cardíaca de adultos” y “Trasplante cardíaco”^{7,8}.

Los fármacos incluidos en Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) para la IC son: cardiotónicos y cardioestimulantes (digoxina, isoproterenol), antihipertensivos (captopril, losartán, candesartán, telmisartán, valsartan, nitroprusiato de sodio) y betabloqueantes (nebivolol, carvedilol, espironolactona, furosemide, hidroclorotiazida, indapamida, triamterene)⁹.

2. TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA

La dapagliflozina (código ATC: A10BK01, nombre comercial: FORXIGA®) es un inhibidor selectivo, reversible del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2, por su sigla en inglés) con propiedades de reducción de la reabsorción de glucosa, sodio y de la presión intraglomerular¹⁰.

La SGLT2 es responsable de la mayor parte de la reabsorción de glucosa filtrada desde el lumen tubular. El fármaco al inhibir este cotransportador reduce la reabsorción de glucosa filtrada, lo que disminuye el umbral renal de glucosa y aumenta la excreción de glucosa en la orina. A su vez disminuye la reabsorción de sodio y aumenta la entrega de sodio al túbulo distal. Lo que conlleva a la disminución tanto de la precarga como de la poscarga del corazón y la regulación a la baja de la actividad simpática¹¹.

La dosis recomendada para tratar IC es de 10 mg por vía oral una vez al día. En pacientes con deterioro renal, no se recomienda iniciar el tratamiento con el fármaco en pacientes que presenten tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) < 25 ml/min y la eficacia de la dapagliflozina en el control de la glucosa se reduce cuando la TFGe < 45 ml/min^{1,2}.

La dapagliflozina se encuentra autorizada para su comercialización tanto en Estados Unidos de América como en la Unión Europea.

La *Food and Drug Administration* (FDA)¹¹ la registra para las siguientes indicaciones:

- Para reducir el riesgo de disminución mantenida de la TFGe, patología renal en etapa terminal, muerte cardiovascular y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en adultos con enfermedad renal crónica con riesgo de progresar.
- Reducir el riesgo de muerte cardiovascular, hospitalizaciones por falla cardíaca o consulta urgente en pacientes con insuficiencia cardíaca.
- Para reducir el riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en adultos con diabetes tipo II y enfermedad cardiovascular establecida o múltiples factores de riesgo cardiovascular.
- Asociado a dieta y ejercicios para mejorar el control glicémico en adultos con diabetes tipo I.

No se recomienda la dapagliflozina para mejorar el control glucémico de pacientes con diabetes tipo I. Tampoco se encuentra indicada para mejorar el control glucémico de pacientes con diabetes tipo II y una TFGe ≤ 45 mL/min/1,73m². Tampoco se encuentra recomendado para tratar la enfermedad renal crónica de pacientes con poliquistosis renal, o pacientes con historia reciente o que actualmente se encuentren bajo terapia inmunosupresora para el tratamiento de su enfermedad renal.



La *European Medicines Agency* (EMA)¹² tiene registrada la dapagliflozina (Forxiga[®]) para las siguientes indicaciones:

En diabetes mellitus tipo II: Indicado en adultos y niños de 10 años o más para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II insuficientemente controlada en combinación con dieta y ejercicios.

Insuficiencia cardíaca: Se encuentra indicada en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática.

Enfermedad renal crónica: se encuentra indicada para el tratamiento de la enfermedad renal crónica.

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a la cobertura en Uruguay del uso de dapagliflozina para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

4. METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica del presente informe fue realizada y detallada en el documento ISE 2023-014 e ISE 2023-017. Para poder obtener las publicaciones necesarias para la elaboración del presente informe se tuvo que revisar la sección de estudios excluidos de cada ISE y recuperar aquellos que cumplieran con los criterios para ser incluidos.

Se efectuó la revisión y el análisis del ISE 2023-014 e ISE 2023-017 mediante la herramienta AMSTAR, adaptada a la estructura del informe. Se extrajeron los datos de eficacia y seguridad del ISE que se consideraron de importancia para la elaboración del informe.

Para saber si el medicamento se encuentra registrado ante el Ministerio de Salud Pública (MSP) y si se encuentra incluido en el FTM se realizó una búsqueda en el sitio web www.msp.gub.uy en el sector “consulta de medicamentos”. En el buscador se introdujo el principio activo que en este caso fue “dapagliflozina”.

En los casos que el medicamento se encuentre incluido en el FTM, se buscó si dicha cobertura se encuentra financiada por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) en su página web www.fnr.gub.uy. En el sector de prestaciones/medicamentos se buscó usando tanto la patología como el nombre del principio activo si se encontraba la normativa de cobertura.

Se efectuó una consulta de información relevante sobre el uso del medicamento para la patología a actores involucrados en el área de conocimiento. Esa así que la consulta fue realizada a través del envío de un formulario web con preguntas específicas acorde a cada perfil y disponible para ser contestada en el período del 30/06/2023 al 30/07/2023. Los



actores consultados fueron: la industria (distribuidor en Uruguay de dapagliflozina), la academia (Hospital de Clínicas, Cátedra de Cardiología de la Facultad de Medicina UdelaR,) y la sociedad científica (Sociedad Uruguaya de Cardiología, Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular).

La pregunta PICO planteada para este informe fue en parte extraída del ISE 2023-014 a la cual se le agregaron otros componentes que son propios del presente informe:

P - Pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida

I - Dapagliflozina

C - Tratamiento estándar

O - Resultados de eficacia, calidad de vida y seguridad:

Variables de eficacia planteadas a priori fue: muerte de causa cardiovascular, número de hospitalizaciones, número de descompensaciones por insuficiencia cardíaca.

Variables de calidad de vida planteadas a priori es la medición de la variación en la calidad de vida de los pacientes al inicio del tratamiento y al final del seguimiento.

Las principales variables de seguridad planteadas a priori fueron los eventos adversos graves ocurridos durante el estudio.

5. RESULTADOS

Estudio DAPA-HF, McMurray 2019¹³

Eficacia

Se realizó un ECA fase III, doble ciego, controlado con placebo donde se comparó la dapagliflozina más el tratamiento estándar, con el placebo más el tratamiento estándar.

Los pacientes reclutados presentaban una IC-FEr definida como aquellos que poseían una fracción de eyección $\leq 40\%$ y quienes a pesar de estar recibiendo la mejor terapia farmacológica o con dispositivo, aún permanecían sintomáticos. La IC-FEr sintomática fue definida como una clase funcional II, III o IV de la NYHA por al menos dos meses. Los pacientes incluidos también debían de presentar niveles de péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) de al menos 600 pg por mililitro (o más de 400 pg por mililitro si habían estado hospitalizados por falla cardíaca en los últimos 12 meses). Los pacientes con fibrilación auricular o flutter auricular requerían tener niveles de NT-proBNP de al menos 900 pg por mililitro sin importar su historial de hospitalizaciones. El tratamiento estándar de la insuficiencia cardíaca debía ser: con dispositivo (desfibrilador-cardioversor, resincronización cardíaca o ambos) o farmacológico incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) o sacubitril-valsartán más un betabloqueante. También se incentivó el uso de antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (nsMRA). Los pacientes con diabetes tipo II continuaron tomando sus terapias hipoglucemiantes, ajustando las dosis si era necesario.

Se realizó una randomización 1:1, estratificándose en base al diagnóstico de diabetes tipo II. Se realizó una evaluación de los pacientes a los 14 y a los 60 días luego de la randomización. Las siguientes visitas fueron programadas cada cuatro meses. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 18,2 meses, con un rango de 0 a 27,8 meses.

Se randomizaron 4744 pacientes a recibir dapagliflozina o placebo. Las características de la población de cada rama fueron bien balanceadas. Para el análisis de los *outcomes* primario y secundario se incluyeron todos los datos de los pacientes que fueron randomizados, acorde a un análisis por intención de tratar (ITT). Al momento del *screening* un 42% en cada rama tenían diabetes tipo II, y adicionalmente en cada rama un 3% tuvo un nuevo diagnóstico de diabetes.

La dapagliflozina fue suspendida por razones diferentes a la muerte en 249 pacientes y el placebo fue suspendido en 258 (10,5% vs 10,9%, $p=0,71$). En la última evaluación 2039 pacientes se encontraba tomando dapagliflozina (98,1%) a una dosis de 10mg por día; 1993 pacientes (98,2%) se encontraban tomando placebo a la misma dosis. Ningún paciente en el



grupo dapagliflozina y 2 pacientes en el grupo placebo tuvieron un estado vital desconocido al finalizar el estudio.

El *outcome* primario fue compuesto, que consistió en: primer empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (hospitalización o consulta urgente que resulta en tratamiento intravenoso por la insuficiencia cardíaca) o muerte por causas cardiovasculares. Este evento ocurrió en 386 pacientes (16,3%) en el grupo dapagliflozina y en 502 pacientes (21,2%) en el grupo placebo (*hazard ratio* [HR] 0,74: intervalo de confianza al 95% [IC95%] 0,65 a 0,85; $p < 0,001$).

A pesar de que los tres componentes del *outcome* principal se vieron favorecidos en el grupo dapagliflozina, el mayor número de eventos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca fueron las hospitalizaciones. De los pacientes que recibían dapagliflozina, 231 (9,7%) fueron hospitalizados por insuficiencia cardíaca, en comparación a 318 pacientes (13,4%) del grupo placebo (HR 0,70; IC95% [0,69 a 0,98]). La muerte por causas cardiovasculares ocurrió en 227 pacientes (9,6%) de los pacientes que recibieron dapagliflozina y en 273 pacientes (11,5%) que recibieron placebo (HR 0,82; IC95% [0,69 a 0,98]).

El *outcome* secundario principal también fue compuesto: hospitalización por falla cardíaca o muerte por causas cardiovasculares. Otros *outcomes* secundarios adicionales medidos fueron: número total de hospitalizaciones por falla cardíaca (incluyendo admisiones repetidas) y muertes cardiovasculares; cambios desde puntaje inicial comparado al de los 8 meses del total de síntomas en el cuestionario *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ). Otro *outcome* adicional fue de tipo compuesto: empeoramiento de la función renal, enfermedad renal en etapa terminal o muerte por causa renal. También se consideró la muerte por cualquier causa.

En relación con el *outcome* secundario principal, fue menor en el grupo dapagliflozina que en el grupo placebo (HR 0,75; IC95% [0,65 a 0,85] $p < 0,001$). Hubo un total de 567 eventos primarios y recurrentes (340 hospitalizaciones por falla cardíaca y 227 muertes por causas cardiovasculares en 382 pacientes) en el grupo dapagliflozina y un total de 742 eventos (469 hospitalizaciones por falla cardíaca y 273 muertes por causas cardiovasculares en 495 pacientes).

Un total de 276 pacientes (11,6%) en el grupo dapagliflozina y 329 pacientes (13,9%) en el grupo placebo murieron por cualquier causa (HR 0,83; IC95% [0,71 a 0,97]).

El efecto de la dapagliflozina en el *outcome* primario fue consistente de manera general entre los subgrupos preespecificados. En estos subgrupos se incluye a aquellos pacientes que tenían diabetes tipo II al inicio del estudio. En los subgrupos de la clase funcional según la NYHA, se observó que aquellos pacientes con clase funcional III y IV parecían tener menos beneficio que aquellos de clase II. Para el *outcome* principal los pacientes de clase funcional II de la NYHA tuvieron un HR de 0,63 (IC95% [0,52 a 0,75]) mientras que aquellos de clase



funcional III-IV tuvieron un HR de 0,90 (IC95% [0,74 a 1,09]). En un estudio *post hoc* que incluyó los pacientes medicados con sacubitril-valsartán al inicio del estudio el HR de la comparación de dapagliflozina con placebo para el *outcome* primario fue de 0,75 (IC95% [0,65 a 1,13]) comparado con 0,74 (IC95% [0,65 a 0,86]) en aquellos que no tomaban sacubitril-valsartán.

Seguridad

Se excluyeron 8 pacientes del análisis de seguridad (5 del grupo dapagliflozina y 3 del grupo placebo) debido a que no recibieron ni dapagliflozina ni placebo. Los eventos adversos serios se vieron relacionados con la depleción del volumen y ocurrió en 29 pacientes (1,2%) en el grupo dapagliflozina y en 40 pacientes (1,7%) en el grupo placebo ($p=0,23$). Los eventos adversos serios renales ocurrieron en 38 pacientes (1,6%) en el grupo dapagliflozina y en 65 pacientes (2,7%) en el grupo placebo ($p=0,009$). Los eventos adversos raramente provocaron la discontinuación del tratamiento. No se observó la presencia excesiva de ningún evento adverso en el grupo dapagliflozina cuando se comparó con el grupo placebo.

Calidad de vida

Se utilizó el cuestionario de KCCQ. Se observó un aumento del puntaje (lo cual indica que disminuyen los síntomas para el paciente) mayor en el grupo dapagliflozina que en el grupo placebo cuando se comparó el valor base con el obtenido a los 8 meses. Más pacientes de la rama dapagliflozina tuvieron un incremento de 5 puntos (diferencia mínima importante) comparado con el grupo placebo en el puntaje total (58,3% vs. 50,9%; *Odds Ratio* [OR] 1,15 IC95% [1,08 a 1,23]) y menos pacientes tuvieron un deterioro significativo (25,3% vs. 32,9%; OR 0,84; IC95% [0.78 to 0.90]).

Otras publicaciones

A partir de la realización del estudio DAPA-HF y de su publicación, se realizaron diversas publicaciones de análisis de subgrupo (preestablecidos o *post hoc*) y se presentan los principales resultados a continuación.

En la publicación de Petrie *et al* 2020¹⁴ el objetivo del análisis fue evaluar los efectos de la dapagliflozina en pacientes con o sin diabetes. El estatus de diabético o no diabético al inicio del estudio fue uno de los análisis de subgrupo preespecificado en el estudio. Entre los pacientes sin diabetes, el *outcome* principal ocurrió en 171 de 1298 pacientes (13,2%) en el grupo dapagliflozina y en 231 de 1307 pacientes (17,7%) en el grupo placebo (HR 0,73; IC95% [0,60 a 0,88]). En pacientes con diabetes el *outcome* principal ocurrió en 215 de 1075 pacientes (20,0%) en el grupo dapagliflozina y en 271 de 1064 pacientes (25,5%) del grupo placebo (HR 0,75; IC95% [0,63 a 0,90]). Se analizó los efectos de la dapagliflozina en función de los niveles de hemoglobina glicosilada (análisis *post hoc*) observándose un beneficio en



el grupo que recibió dapagliflozina tanto para aquellos pacientes con niveles menores a 5,7% o en los que superaban esa cifra. En cuanto al análisis del KCCQ, una mayor cantidad de pacientes sin diabetes del grupo dapagliflozina informaron un aumento de al menos 5 puntos en el total de síntomas (57,7% vs 51,7%; OR 1,12 IC95% [1,03 a 1,22]) y menos informaron un descenso mayor a al menos 5 puntos (26,0% vs 31,3%; OR 0,88 IC95% [0,81 a 0,97]). En la población de diabéticos de la rama dapagliflozina más individuos reportaron un aumento de al menos 5 puntos comparado con la rama placebo (58,9% vs 49,9%; OR 1,20 IC95% [1,09 a 1,31]) y significativamente menos pacientes informaron un descenso de al menos 5 puntos (24,5% vs 34,8%; OR 0,78 IC95% [0,71 a 0,87]).

En cuanto a los aspectos vinculados a la seguridad se observó que 144 pacientes (11,1%) tuvieron que interrumpir la medicación en el grupo dapagliflozina y 141 pacientes (10,8%) en el grupo placebo. El más común de los eventos adversos de interés fueron aquellos relacionados con la depleción de volumen y función renal. La incidencia de esos eventos adversos no difirió entre el grupo dapagliflozina y placebo ni tampoco entre los pacientes diabéticos y no diabéticos. Tres pacientes presentaron (0,06%) definitiva o probable cetoacidosis diabética en el estudio. Los tres se encontraban en la rama dapagliflozina. Ocho pacientes (0,17%) experimentaron hipoglucemia mayor en el estudio. Todos tenían diabetes (4 en el grupo dapagliflozina y 4 en el grupo placebo). En total, 25 pacientes (0,5%) tuvieron una amputación (1 paciente en el grupo dapagliflozina [0,1%] y 3 pacientes en el grupo placebo entre los pacientes sin diabetes y 12 pacientes [1,1%] en el grupo dapagliflozina y 9 [0,8%] en el grupo placebo entre los pacientes diabéticos).

En una publicación realizada por Docherty *et al* 2020¹⁵ uno de los objetivos fue evaluar la cantidad de pacientes ambulatorios que tuvieron una intensificación de los síntomas y/o signos que llevaron al aumento de la terapia oral existente. De los 4744 pacientes que fueron randomizados en el estudio DAPA-HF, 604 (12,7%) de los pacientes ambulatorios tuvieron un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca que resultó en una intensificación de la medicación por vía oral. Cuando se comparó este evento entre la rama dapagliflozina y la rama placebo se observó un HR de 0,71 (IC95%: 0,60 a 0,85). Cuando los pacientes ambulatorios fueron evaluados en mayor profundidad, la intensificación de la medicación respecto a diuréticos que se tuvo que mantener por más de 4 semanas ocurrió con menor frecuencia en el grupo tratado con dapagliflozina. Se observó en 213 pacientes (9,0%) del grupo dapagliflozina comparado con 283 del grupo placebo (11,9%). Se obtuvo un HR de 0,72 (IC95%: 0,61 a 0,87). El agregado de nueva terapia para la insuficiencia cardíaca ocurrió en 130 pacientes (5,5%) del grupo dapagliflozina y en 180 pacientes (7,6%) del grupo placebo. Se calculó un HR de 0,70 (IC95%: 0,56 a 0,88).

En una publicación de Jhund *et al* 2021¹⁶ evaluaron aquellos pacientes del estudio DAPA-HF de acuerdo con la función renal, sabiendo que muchos de los pacientes que presentan una insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección baja tienen una insuficiencia renal



crónica que dificulta el manejo farmacológico y se encuentra asociado a peores resultados. Se estimó la incidencia del *outcome* primario (empeoramiento de la IC o muerte cardiovascular), la del *outcome* secundario y *outcome* renal compuesto ($\geq 50\%$ de declinación sostenida de la TFGe preespecificados en el estudio, enfermedad renal en estadio terminal o muerte por causa renal) junto con la disminución de la TFGe a lo largo del tiempo. Los efectos de la dapagliflozina en el *outcome* primario y secundario no difirió por categoría de TFGe o considerando a la TFGe como medida continua. En pacientes con enfermedad renal crónica, el *outcome* principal presentó un HR de 0,71 (IC95%: 0,59 a 0,86) comparado con un HR de 0,77 (IC95%: 0,77 a 0,93) en aquellos pacientes con una TFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m². El *outcome* renal compuesto no se vio disminuido con el uso de dapagliflozina, observándose un HR de 0,71 (IC95%: 0,44 a 1,16). Aunque la tasa de disminución de la TFGe entre los días 14 y 720 sí fue menor en el grupo dapagliflozina (-1.09 [-1.40 a -0.77] vs -2.85 [-3.17 a -2.53] mL/min/1,72 m²/año) que en el grupo placebo. Esto fue observado tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos. También se observó que la proporción de pacientes con una disminución ≥ 5 puntos en el KCCQ fue menor en aquellos pacientes asignados a recibir dapagliflozina, y la proporción de pacientes que tuvieron un aumento de ≥ 5 puntos fue mayor en aquellos que recibieron dapagliflozina, independientemente de la TFGe basal. Para aquellos pacientes que presentaban un TFGe < 60 mL/min/1,73 m² se calculó un *odds ratio* de 1,13 (IC95%: 1,02-1,24) para el aumento igual o mayor a 5 puntos comparando ambas ramas a los 8 meses, favoreciendo al grupo dapagliflozina. El OR para la disminución de 5 o más puntos a los 8 meses fue de 0,88 (IC95%: 0,79-0,97) que también favoreció a los que recibieron dapagliflozina. Para aquellos pacientes con una eTFG ≥ 60 mL/min/1,73 m² se calculó un OR de 1,17 (IC95%: 1,08-1,27) para el aumento igual o mayor a 5 puntos comparando ambas ramas a los 8 meses, favoreciendo al grupo dapagliflozina. El OR para la disminución de 5 o más puntos a los 8 meses fue de 0,81 (IC95%: 0,74-0,88) que también favoreció a los que recibieron dapagliflozina.

En cuanto a los aspectos de seguridad ocurrieron menos eventos adversos renales en el grupo dapagliflozina: 153 (6,5%) *versus* 170 (7,2%) en el grupo placebo ($p=0,36$) aunque esa diferencia no fue estadísticamente significativa. Los eventos adversos renales serios fueron significativamente menores en el grupo dapagliflozina: 38 (1,6%) *versus* 65 (2,7%) en el grupo placebo ($p=0,009$). No se observaron diferencias en el número de individuos que tuvieron que suspender la medicación debido a eventos renales (8 en el grupo dapagliflozina y 9 en el grupo placebo).



5.1 COBERTURA DE LA TECNOLOGÍA

La dapagliflozina se encuentra registrada en Uruguay en el Departamento de Medicamentos del MSP, por lo que se encuentra autorizado para su comercialización. Se encuentra registrado con el nombre comercial de Forxiga®, número de registro 45804, laboratorio responsable AstraZeneca (distribución exclusiva por Gramón Bagó de Uruguay S.A.). El principio activo es dapagliflozina 10 mg en comprimido, siendo la forma farmacéutica comprimido recubierto.

La página del MSP indica que el medicamento no se encuentra incluido en el FTM.

6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El estudio DAPA-HF demostró a través de su *outcome* principal compuesto que el uso de dapagliflozina para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida produjo menos hospitalizaciones, menos consulta urgente que resulta en tratamiento intravenoso y menos muertes de causa cardiovascular. Cada uno de los tres componentes del *outcome* primario fue menor en el grupo dapagliflozina. Respecto a la calidad de vida, que en este estudio fue medido a través de un cuestionario completado por el paciente, una mayor cantidad de pacientes del grupo dapagliflozina mostraron un mejoramiento de los síntomas, así como una menor cantidad de pacientes evidenciaron un aumento de la sintomatología en aquellos que recibieron dapagliflozina. Estas diferencias observadas fueron clínicamente relevantes.

En el estudio Petrie *et al* 2020 los principales hallazgos de los análisis exploratorios de los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida fue que el efecto de la dapagliflozina en los *outcomes* primarios y secundarios no difirieron entre los pacientes diabéticos y no diabéticos. El estudio cuenta con ciertas debilidades, que, a pesar de ser subgrupos preestablecidos, los resultados informados son basados en análisis de subgrupo. Algunos de estos análisis fueron *post hoc* como por ejemplo el de la hemoglobina glicosilada. Se puede concluir con los datos obtenidos en este estudio que en pacientes con fracción de eyección reducida la dapagliflozina, comparada con placebo, cuando es adicionada al tratamiento estándar reduce significativamente el riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o de muerte cardiovascular independientemente que se trate de pacientes diabéticos o no diabéticos.

En la publicación de Docherty *et al* 2020 de Los pacientes que tomaron dapagliflozina presentaron menos episodios de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca que necesitara de un agregado de medicación para disminuir los signos y síntomas de la falla cardíaca. El agregado de nueva terapia ocurrió en el 5,5% de los pacientes de la rama dapagliflozina y en 7,6% de los pacientes de la rama placebo, siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa.

En el estudio de Jhund *et al* 2021 se concluyó que los beneficios de la dapagliflozina en los *outcomes* primario y secundario fueron consistentes en aquellos pacientes con o sin TFGe disminuida. Sí se logró demostrar que la dapagliflozina lograba que la tasa de descenso de la TFGe con el correr del tiempo disminuyera menos que en el grupo placebo. Esta diferencia se observó tanto en aquellos pacientes con una TFGe alterada al inicio como en aquellos con TFGe normal, así como en pacientes con o sin diabetes. Estos resultados tienen la limitante de haberse obtenido con una mediana de seguimiento de 18,2 meses, por lo que la tendencia en la TFGe es limitada. A pesar de esta limitante el perfil beneficioso y seguro de la dapagliflozina comparado con placebo



no se vio alterado por la función renal basal, y se observó que la disminución de la función renal fue más lenta en aquellos pacientes que recibieron dapagliflozina.

En cuanto a la seguridad evaluada en el estudio DAPA-HF y luego en los subgrupos preestablecidos o *post hoc* se concluye que la dapagliflozina es segura cuando se utiliza para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

El estudio DAPA-HF presenta algunas debilidades a destacar: se tomaron en cuenta criterios de inclusión y exclusión muy específicos que pueden limitar la generalización de los hallazgos. También solo un 5 % de los pacientes reclutados eran afro-americanos, y relativamente pocos eran de edad avanzada con comorbilidades.

Se concluye que, entre los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida, aquellos que recibieron dapagliflozina tuvieron un menor riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o de muerte de causa cardiovascular. También presentaron un mejor puntaje en cuanto a los síntomas relacionados con la insuficiencia cardíaca lo que significa que la sintomatología propia de la insuficiencia cardíaca fue menor en esos pacientes. Los beneficios fueron observados tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos, así como en aquellos con función renal normal o disminuida. Respecto a la función renal, se observó un enlentecimiento del deterioro de la función renal con el correr del tiempo. El perfil de seguridad de la dapagliflozina demostrado en el estudio DAPA-HF es adecuado.



7. BIBLIOGRAFÍA

1. Colucci W. Overview of the management of heart failure with reduced ejection fraction in adults. Uptodate.com. Año 2023. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction-in-adults#!>
2. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJ. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. Cardiovasc Res. 2023;118(17):3272–87.
3. Mayo Clinic. Insuficiencia cardíaca. 2023. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/heart-failure/symptoms-causes/syc-20373142>
4. Comisión honoraria para la salud cardiovascular. Epidemiología y Estadística. Cardiosalud.org. 2023. Informe de mortalidad.
5. Comisión Honoraria de Salud Cardiovascular. Consulta de información relevante realizada por la AETSU. Año 2023.
6. Urrutia de Diego A, Santesmases Ejarque J, Lupón Rosés J. ABC de la insuficiencia cardíaca. Sem Fund Es Reumatol. 2011;12(2):42–9.
7. Fondo Nacional de Recursos (FNR): “CIRUGÍA CARDÍACA DE ADULTOS” Montevideo, Uruguay – Fondo Nacional de Recursos. Noviembre 2019.
8. Fondo Nacional de Recursos (FNR): TRASPLANTE CADIACO. Montevideo. Uruguay Noviembre 2019.
9. Formulario Terapéutico de Medicamentos (F.T.M.) República Oriental del Uruguay. Noviembre de 2012.
10. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de Forxiga.
11. Food and Drug Administration. Drugs@FDA; FDA approved drugs. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
12. European Medicines Agency. EMA. Ficha técnica o resumen de las características del producto Forxiga®. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
13. McMurray, J. J. V. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019; 381:1995-2008.
14. Petrie, M. C. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. JAMA. 2020;323(14):1353-1368.
15. Docherty KF, Jhund PS, Anand I, Bengtsson O, Böhm M, de Boer RA, DeMets DL, Desai AS, et al. Effect of Dapagliflozin on Outpatient Worsening of Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of DAPA-HF. Circulation. 2020 Oct 27;142(17):1623-1632.
16. Pardeep S. Jhund, Piotr Ponikowski, John J.V. McMurray. Dapagliflozin and Recurrent Heart Failure Hospitalizations in Heart Failure With Reduced Ejection



- Fraction An Analysis of DAPA-HF. *Circulation*. 2021;143:1962–1972. May 18, 2021.
17. European Medicines Agency. EMA. Ficha técnica o resumen de las características del producto Ocrevus[®]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
 18. Food and Drug Administration. Drugs@FDA; FDA approved drugs. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
 19. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):209-220.