



# **Empagliflozina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida**

**Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria**

**ETS 2023-018 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**

Dr. Javier Pintos

Dra. Alejandra Croci

Dra. Magdalena Irisarri

### **Declaración de conflictos de interés**

Los autores declaran no tener conflictos de interés personales que puedan competir con el enfoque primario y los objetivos de este informe, ni influir en su juicio profesional al respecto.

### **Alcance**

El alcance de este informe es evaluar la eficacia y seguridad de empagliflozina en el tratamiento de la 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). Empagliflozina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Informe de Evaluación de Tecnología ETS 2023-018 I. Montevideo, Uruguay; 2023.

### **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU)**

Teléfono: (+598) 24015641

José Enrique Rodó 1840 - Montevideo, Uruguay

[info@aetsu.org.uy](mailto:info@aetsu.org.uy)

[www.aetsu.org.uy](http://www.aetsu.org.uy)

## Glosario de abreviaturas

6MW	prueba de la marcha de los 6 minutos
CHQ-SAS	<i>Chronic Heart Failure Questionnaire Self-Administered Standardized format</i>
CI	Índice cardíaco
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEr	Fracción de eyección reducida
FEi	Fracción de eyección intermedia
FEp	Fracción de eyección preservada
FNR	Fondo Nacional de Recursos
FTM	Formulario Terapéutico de Medicamentos
HHF	Hospitalización por insuficiencia cardíaca
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Insuficiencia cardíaca
IC95%	Intervalo de confianza al 95%
IC-FEi	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
ISE	Informe de síntesis de evidencia
KCCQ	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
KCCQ-OSS	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i> , puntuación general resumida
KCCQ-CSS	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i> , puntuación clínica resumida
KCCQ-TSS	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i> , puntuación total de síntomas
MSP	Ministerio de Salud Pública
NT-proBNP	péptido natriurético cerebral



NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PCWP	Presión de enclavamiento de los capilares pulmonares
SD	Desvío estándar
TFGe	Tasa de filtración glomerular estimada



## ÍNDICE

Glosario de abreviaturas.....	3
RESUMEN .....	6
1. TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA.....	8
2. OBJETIVO .....	9
3. METODOLOGÍA.....	9
4. RESULTADOS.....	11
4.1 COBERTURA DE LA TECNOLOGÍA.....	18
5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	19
6. BIBLIOGRAFÍA .....	21

## 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 reducida cuando la fracción de eyección  $\leq 40\%$ . Esta enfermedad causa sintomatología en el paciente como disnea de esfuerzo, edemas periféricos, taquicardia y ascitis entre otros; pero también puede causar la muerte y un aumento de hospitalizaciones debido a descompensaciones por falla cardíaca.

### Objetivo

Sintetizar la evidencia disponible en cuanto a eficacia y seguridad de la empagliflozina 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 2023-018 e ISE 2023-021) realizados por el Departamento de Documentación y Análisis de AETSU, y posterior extracción de datos relevantes para la pregunta PICO, junto con una revisión complementaria de evidencia indirecta en relación a otros tratamientos en la patología. Se realizó una búsqueda para conocer la situación de cobertura de la combinación de medicamentos en nuestro país.

### Resultados

Se incluyeron en el análisis 7 publicaciones, donde se evaluó la eficacia y seguridad de la empagliflozina comparada con el tratamiento estándar y placebo. Se usaron *outcomes* compuestos como la muerte por causa cardiovascular u hospitalización por falla cardíaca (HR= 0,75; IC 95%: 0,65 a 0,81) evaluado en el estudio EMPEROR-Reduced; en el mismo estudio la muerte por causa cardiovascular obtuvo un HR=0,92 (IC 95%: 0,75 a 1,12). En cuanto a la primera hospitalización por falla cardíaca presentó un HR=0,69 (IC 95%: 0,59 a 0,81) y este efecto no se vio alterado si el paciente era o no diabético. También se observó una disminución en el número total de hospitalizaciones por falla cardíaca (HR=0,70 – IC 95% 0,58 a 0,85). También se encontró que la tasa de disminución de la TFGe fue menor en el grupo empagliflozina que en la rama placebo. La muerte por cualquier causa ocurrió en 13,4% de los pacientes de la rama empagliflozina y en 14,2% de la rama placebo. La calidad de vida fue valorada mediante el KCCQ, que mostró, en algunas publicaciones, favorecer al grupo tratado con empagliflozina (HR=1,7 – IC 95%: 0,5 a 3) mientras que en otras no se

observó dicho beneficio (estudio EMPIRE-HF con una diferencia media ajustada de 0,8 – IC 95%: -2,3 a 3,9). El test de marcha de los 6 minutos también fue utilizado en el estudio EMPACTROPISM, IMPERIAL-Reduced y SUGAR-DM-HF y no se logró demostrar una diferencia entre las ramas que sea significativa. En cuanto a la seguridad, la cual fue evaluada en todos los estudios, los eventos adversos graves y serios no demostraron ser más frecuentes en el grupo empagliflozina.

### Conclusiones

El uso de la empagliflozina en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida muestra que comparado con placebo logró disminuir en un 25% la ocurrencia del *outcome* compuesto por muerte por causa cardiovascular u hospitalización por falla cardíaca. Cuando se analizó por separados ambos eventos, la muerte por causa cardiovascular se redujo en un 8% en el grupo empagliflozina, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sí fue significativa la diferencia en cuanto a la primera hospitalización por falla cardíaca, observándose una reducción de un 31% en la rama empagliflozina. Estos resultados no se vieron afectados si el paciente era diabético o no. Se observó también en los pacientes que recibieron empagliflozina una disminución en el número total de hospitalizaciones por falla cardíaca, un menor deterioro de la TFGe y un menor número de hospitalizaciones por cualquier causa. No se demostró una disminución de las muertes por cualquier causa. En cuanto a la calidad de vida, se logró mostrar un beneficio para el grupo empagliflozina en uno de los estudios con mayor número de pacientes (EMEPEROR-Reduced), pero el resto de los estudios, aunque con menor número de pacientes y seguimiento, no lograron demostrar un mejoramiento en la calidad de vida de los pacientes ni tampoco de la capacidad funcional con el test de marcha de los 6 minutos.

## 1. TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA

La empagliflozina (código ATC: A10BK03, nombre comercial: JARDIANCE®) es un inhibidor competitivo reversible y selectivo del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2, por sus siglas en inglés) con propiedades de reducción de la reabsorción de glucosa y excreción de sodio a través de la orina<sup>10</sup>.

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 simpática<sup>11</sup>.

La posología recomendada para el tratamiento de DM II es de 10 mg por vía oral una vez al día, tanto en monoterapia como en tratamiento adicional en combinación con otros fármacos. En pacientes que toleran 10 mg una vez al día, que tengan una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe)  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y necesiten un control glucémico más estricto, la dosis se puede aumentar hasta 25 mg una vez al día. Para la IC, la dosis recomendada es de 10 mg de empagliflozina una vez al día<sup>10</sup>.

La *Food and Drug Administration* (FDA) la tiene registrada para las siguientes indicaciones:

- Reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalizaciones por falla cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca.
- Para reducir el riesgo de disminución sostenida de la TFGe, enfermedad renal en etapa terminal, muerte cardiovascular y hospitalizaciones en adultos con enfermedad renal crónica progresiva.
- Reducir el riesgo de muerte cardiovascular en adultos con diabetes mellitus tipo II y enfermedad cardiovascular establecida.
- Asociado a dieta y ejercicio para mejorar el control glicémico en adultos con diabetes mellitus tipo II.

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  $\leq 30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>. 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<sup>11</sup>.

La *European Medicines Agency* (EMA) tiene registrada la empagliflozina (Jardiance®) para las siguientes indicaciones:



- En diabetes mellitus tipo II: Está 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.<sup>10</sup>

## 2. OBJETIVO

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

## 3. METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica del presente informe fue realizada y detallada en los Informes de Síntesis de Evidencia (ISE 2023-018 e ISE 2023-021). 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 cumplían con los criterios para ser incluidos.

Se efectuó la revisión y el análisis del ISE 2023-018 e ISE 2023-021 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](http://www.msp.gub.uy) en el sector “consulta de medicamentos”. En el buscador se introdujo el principio activo que en este caso fue “empagliflozina”.

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](http://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 pudo ser respondida en el período del 30/06/2023 al 30/07/2023. Los actores consultados fueron: la industria farmacéutica (distribuidor en Uruguay de dapagliflozina), la academia (Hospital de Clínicas, Cátedra de Cardiología de la Facultad de Medicina UdelaR,) y la Sociedad Uruguaya de Cardiología y la 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 - Empagliflozina.

C - Placebo más tratamiento estándar.

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

Variables de eficacia: muerte de causa cardiovascular, número de hospitalizaciones, número de descompensaciones por insuficiencia cardíaca, deterioro de la TFGe, diálisis crónica, trasplante renal, muerte por cualquier causa, hospitalizaciones por cualquier causa.

Variables de calidad de vida: medición de la variación en la calidad de vida de los pacientes al inicio del tratamiento y al final del seguimiento mediante el cuestionario de *Kansas City Cardiomyopathy*, la prueba de la marcha de los 6 minutos (6MWT) y la puntuación CHQ-SAS.

Variables de seguridad: eventos adversos graves y eventos adversos serios ocurridos durante el estudio.

## 4. RESULTADOS

### Estudio EMPEROR-Reduced 2020<sup>12</sup>

Se realizó un ECA fase III, internacional, multicéntrico, randomizado, doble ciego, grupos paralelos, controlado con placebo donde se evaluó el efecto de la empagliflozina en la morbilidad y mortalidad en pacientes diagnosticados con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida con o sin diabetes mellitus tipo II.

Los pacientes reclutados eran mayores de 18 años, con insuficiencia cardíaca (clase funcional II, III o IV) con una fracción de eyección ventricular izquierda  $\leq 40\%$ . Todos los pacientes recibían un tratamiento adecuado por su IC, incluyendo diuréticos, inhibidores de la neprilisina y receptor angiotensina, betabloqueantes, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides y cuando se encontraba indicado tenían dispositivos cardíacos.

Se asignaron de manera aleatoria 1:1 a recibir empagliflozina 10mg por día o placebo adicionado a su terapia habitual. Los pacientes fueron estratificados según la TFGe ( $<60$  o  $\geq 60$  mL por minuto por  $1,73\text{m}^2$  de superficie corporal) y el estatus de diabetes (diabéticos y no diabéticos) al momento del screening. Cada 2 o 3 meses se realizó la evaluación del paciente para la evaluación de los outcomes y de los eventos adversos.

Se randomizaron un total de 3730 pacientes, de los cuales 1863 recibieron empagliflozina y 1867 fueron asignados a recibir placebo. Cuatro pacientes de la rama control no recibieron placebo. Además, empagliflozina o placebo fueron interrumpidos por razones diferentes a la muerte en 303 pacientes (16,3%) en el grupo empagliflozina y en 335 pacientes (18,0%) en el grupo placebo. Un total de 21 pacientes (0,6%) tuvieron un estatus vital desconocido al terminar el estudio. La mediana de seguimiento del estudio fue de 16 meses. La pérdida de seguimiento ocurrió en 42 pacientes (20 en el grupo placebo y 22 en el grupo empagliflozina) incluyendo aquellos a los cuales no se les conoció el estatus vital al finalizar el estudio.

### Eficacia

El *outcome* primario y los dos primeros *outcomes* secundarios fueron incluidos en un procedimiento de prueba jerárquico.

El *outcome* principal fue de tipo compuesto: muerte por causa cardiovascular u hospitalización por falla cardíaca. Éste ocurrió en 361 pacientes (19,4%) del grupo empagliflozina y en 462 (24,7%) en el grupo placebo (*hazard ratio* [HR]: 0,75; intervalo de confianza al 95% [IC95%] 0,65 a 0,81;  $p \leq 0,001$ ). Para la muerte por causa cardiovascular cuando se comparó el grupo empagliflozina con el placebo se obtuvo un HR=0,92 (IC95%: 0,75 a 1,12) y para la primera hospitalización por falla cardíaca se obtuvo un HR= 0,69 (IC95%: 0,59 a 0,81). El efecto de la empagliflozina respecto al *outcome* primario fue consistente en el subgrupo de los pacientes diabéticos y no diabéticos. Cuando se analizó el

subgrupo de pacientes dependiendo de su estatus diabético al inicio del estudio, se observó que aquellos que eran diabéticos el *outcome* primario ocurrió en 200 de 927 pacientes de la rama empagliflozina mientras que en la rama placebo ocurrió 265 en un total de 927 pacientes. El HR calculado fue de 0,72 (IC95%: 0,60 a 0,87). En aquellos que no eran diabéticos el evento ocurrió en 161 pacientes de un total de 936 y en la rama placebo se contabilizó en 197 pacientes de 938 pacientes en total. Se obtuvo un HR=0,78 (IC95%: 0,64 a 0,97).

El primer *outcome* secundario fue la ocurrencia de todas las hospitalizaciones por falla cardíaca (incluyendo la primera y recurrentes hospitalizaciones). El segundo *outcome* secundario fue la tasa de disminución en la TFGe durante el estudio.

El número total de hospitalizaciones por falla cardíaca fue menor en el grupo empagliflozina que en el grupo placebo, con 388 eventos y 553 eventos respectivamente (HR:0,70; IC95%: 0,58 a 0,85). La tasa de disminución de la TFGe durante la duración del estudio fue menor en el grupo empagliflozina que en el grupo placebo (-0,55 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/año *versus* -2,28 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/ año), con una diferencia entre grupos de 1,73 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/año (IC95% 1,10 a 2,37).

Otros *outcomes* secundarios preespecificados que no fueron incluidos en el análisis jerárquico fueron el renal compuesto (diálisis crónica o trasplante renal o reducción sostenida y profunda de la TFGe) el cual ocurrió en 30 pacientes (1,6%) en el grupo empagliflozina y en 58 pacientes (3,1%) en el grupo placebo (HR: 0,50; IC95% 0,32 a 0,77). Otro *outcome* valorado fue el número de hospitalizaciones por cualquier causa entre los pacientes que recibieron empagliflozina y placebo, obteniéndose un HR de 0,85 (IC95%: 0,75 a 0,95). También se evaluó el *outcome* de muerte por cualquier causa. Este evento ocurrió en el 13,4% de los pacientes de la rama empagliflozina y en 14,2% de los pacientes en la rama placebo, obteniéndose un HR=0,92 (IC95%: 0,77 a 1,10).

### Seguridad

Se reportó que en el grupo de pacientes que habían recibido empagliflozina ocurrió cualquier evento adverso en el 76,2% de ellos, en el grupo placebo ocurrió en 78,5%. Respecto a los eventos serios, ocurrieron en 41,4% de los pacientes del grupo empagliflozina y en 48,1% de los pacientes del grupo placebo. No se reportó la ocurrencia de cetoacidosis en ninguno de los pacientes.

### Calidad de vida

Para medir la calidad de vida se utilizó el *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) midiendo el valor obtenido al inicio del estudio y el obtenido a las 52 semanas. En el grupo empagliflozina el cambio en el puntaje fue de 5,8 +/- 0,4. En la rama placebo el cambio fue de 4,1 +/-0,4. El HR fue de 1,7 (IC95%: 0,5 a 3,0). El estudio no establece qué cambio podría considerarse clínicamente significativo.

### Estudio EMPA-TROPISM 2021<sup>13</sup>

Se encontró otra publicación “*Randomized trial of empagliflozin in nondiabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction*” (EMPA-TROPISM), el cual era un ECA unicéntrico, doble ciego, controlado con placebo. Fueron reclutados un total de 84 pacientes no diabéticos, de los cuales 42 recibieron 10 mg de empagliflozina por día y 42 placebo. Los pacientes tenían una clase funcional según la NYHA II y III. La fracción de eyección de estos pacientes debía ser menor a 50%. La duración del estudio fue de 6 meses.

#### Eficacia

Algunos de los *outcomes* valorados en dicha publicación (volumen sistólico y diastólico final del ventrículo izquierdo, consumo máximo de oxígeno, cambios en la masa del ventrículo izquierdo, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, índice de esfericidad del ventrículo izquierdo, pendiente de eficiencia de absorción de oxígeno y ventilación minuto/producción de dióxido de carbono) se trataba de evidencia indirecta, por lo que no fueron considerados en el informe.

#### Calidad de vida

Se valoró la calidad de vida de este tipo de pacientes como *outcomes* secundarios. Se realizó la prueba de la marcha de los 6 minutos (6MWT) y el cuestionario KCCQ que fueron valorados al inicio del estudio y al finalizar. Respecto a la prueba de los 6MWT se observó una mejoría en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos que recibieron placebo. En los pacientes que recibieron empagliflozina la diferencia entre el valor final y el inicial fue de 81+/- 64 m *versus* -35 +/- 68 m en los pacientes que recibieron placebo; (p<0.001). Respecto al cuestionario KCCQ, la diferencia en el puntaje al finalizar el estudio con el inicio en la rama empagliflozina fue de 21 +/- 18. En el grupo placebo esta diferencia fue de 1,9 +/- 15 (p<0,001). Ambas medidas fueron estadísticamente significativas, aunque el estudio no establece una medida para poder calificarlas de diferencias clínicamente significativas.

#### Seguridad

Respecto a la seguridad se informó que cualquier evento adverso ocurrió en 5 ocasiones en el grupo empagliflozina y 9 en el grupo placebo. Los eventos adversos serios fueron 3 en el grupo empagliflozina y 8 en el grupo placebo. Ocurrió una única muerte, la cual fue registrada en el grupo placebo. No fueron reportados episodios de cetoacidosis, infecciones genitales/urinarias o amputaciones en ninguna de las dos ramas.

### Estudio EMPIRE-HF, 2020<sup>14</sup>

El estudio fue un ECA, de fase III, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo donde se asignó 1:1 a los pacientes a recibir empagliflozina o placebo. Se asignaron 95 pacientes a la rama empagliflozina y 95 a la rama placebo, un total de 190 pacientes. La duración del

estudio fue de 12 semanas. Los pacientes debían tener una clase funcional de I-III según la NYHA y una fracción de eyección  $\leq 40\%$ . Los pacientes debían estar recibiendo el tratamiento para su IC y para la diabetes en caso de padecerla.

### **Eficacia**

El *outcome* principal valorado fue la variación en las concentraciones plasmáticas del N terminal propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) del inicio al finalizar el estudio. Se consideró una evidencia indirecta, por lo cual no se consideró para el presente informe. Fueron evaluados otros *outcomes* de tipo exploratorio, de los cuales uno fue la diferencia entre las ramas de la TFGe al inicio del estudio y al momento de su finalización. En cuanto a este último *outcome* no se observaron diferencias entre ambos grupos. El análisis de los resultados se hizo por ITT.

### **Calidad de vida**

Se evaluó la calidad de vida mediante el cuestionario KCCQ. El cuestionario consta de 23 preguntas resumidas en Puntuación general resumida (KCCQ-OSS), Puntuación clínica resumida (KCCQ-CSS) y la Puntuación total de síntomas (KCCQ-TSS).

En el grupo empagliflozina un total de 94 pacientes lo completaron y lo hicieron 92 pacientes en el grupo placebo. La diferencia entre ambas ramas no fue significativa para el KCCQ-OSS. Para el grupo empagliflozina el valor medio (+/- desvío estándar, SD) fue de 75,6 (18,3) y a las 12 semanas de 77,6 (17,6). En el grupo placebo el valor medio al inicio fue de 74,9 (17,8) y a las 12 semanas de 76,8 (19,8). Se obtuvo una diferencia media ajustada de 0,8 (IC95%: - 2,3 a 3,9). Resultados similares fueron observados para el KCCQ-CSS y el KCCQ-TSS. En el análisis exploratorio un mejoramiento de 5 puntos o más del KCCQ-OSS se observó en 40 de 94 pacientes de la rama empagliflozina (43%) y en 39 de 92 pacientes (42%) de la rama placebo. No se verificó diferencias significativas entre ambos grupos.

### **Seguridad**

En total 11 pacientes fueron hospitalizados y ninguna muerte ocurrió durante el estudio. Otros eventos adversos fueron reportados, pero debido al bajo número no fue posible realizar un análisis estadístico para comparar ambos grupos. No hubo ninguna discontinuación del tratamiento debido a la medicación.

### **OMAR et al 2020<sup>15</sup>**

Se trató de un ECA doble ciego, controlado con placebo en el cual se reclutaron 70 pacientes en un único centro, de los cuales 35 pacientes fueron asignados a recibir 10 mg por día de empagliflozina y otros 35 pacientes a recibir placebo. Los pacientes tenían una clase funcional II-III de la NYHA y una fracción de eyección  $\leq 40\%$ . Los pacientes recibieron tratamiento estándar recomendada por las guías de tratamiento de la IC. El seguimiento fue de 12 semanas.



### Eficacia

El objetivo de esta publicación fue la de valorar el efecto de la empagliflozina en la hemodinamia central. Los *outcomes* evaluados en el estudio (pico de ejercicio cálculo de la relación de presión de enclavamiento de los capilares pulmonares con el índice cardíaco [PCWP/CI], diferencia entre los grupos de PCWP/CI y sus componentes en todos los niveles de ejercicio) fueron considerados como una evidencia indirecta, por lo que no se incorporaron los resultados en este informe.

### Seguridad

En cuanto a la seguridad de la empagliflozina se indica que fue generalmente bien tolerada y no hubo discontinuación en ningún paciente. Se reportaron 2 eventos adversos serios en el grupo empagliflozina y 1 en el grupo placebo; ninguno relacionado con el tratamiento.

### Estudio EMPA-REG OUTCOME (Pellicori *et al* 2020)<sup>16</sup>

Se trata de una publicación de un análisis *post hoc* del estudio EMPA REG OUTCOME. En este estudio se reclutaron 7020 pacientes con DM II y enfermedad cardiovascular establecida. De ellos, un 10% tenía una historia de insuficiencia cardíaca reportada por el investigador. Los pacientes fueron randomizados 1:1:1 a recibir 10 mg de empagliflozina, 25 mg de empagliflozina o placebo. La mediana de seguimiento fue de 3,1 años.

En esta publicación lo que se realizó fue la unificación de todos los pacientes que recibieron empagliflozina y se los comparó con la rama placebo en un amplio rango de *outcomes* incluyendo tiempo para la ocurrencia del primer *outcome* de IC (hospitalización por insuficiencia cardíaca (HIC), HIC o muerte cardiovascular, HIC o muerte por cualquier causa), metabólicos (hemoglobina glicosilada) o *outcomes* clínicos (presión arterial sistólica y peso corporal). También se valoró la ocurrencia de eventos adversos a las 12 semanas, 6 meses y 1 año luego de la randomización en pacientes con y sin IC.

Para la evaluación de los *outcomes* de IC se exploró descriptivamente a las 12 semanas y evaluada por modelos de regresión Cox a los 6 meses y al año, mientras que los datos de seguridad fueron explorados descriptivamente.

Se describirán los resultados obtenidos en aquellos pacientes con IC y los *outcomes* clínicamente relevantes en cuanto a la IC.

### Eficacia

Los resultados obtenidos en aquellos pacientes que tenían una IC al inicio del estudio a los 6 meses fueron: hospitalizaciones por IC en la rama empagliflozina ocurrieron en 4 de 462 (4/462) pacientes (0,9%) y en 14/244 pacientes de la rama placebo (5,7%); HR= 0,15 (IC95%: 0,05 a 0,45). El *outcome* compuesto de hospitalización por IC o muerte por causa cardiovascular ocurrió en 6/462 pacientes de la rama empagliflozina (1,3%) y 17/244 de la

rama placebo (7%); HR=0,18 (IC95%: 0,07 a 0,45). El otro *outcome* compuesto de hospitalizaciones por IC y muerte por cualquier causa ocurrió en 8/462 en la rama empagliflozina (1,7%) y en 17/244 de la rama placebo (7%); HR= 0,24 (IC95%: 0,10 a 0,56).

Los resultados obtenidos en aquellos pacientes que tenían IC al inicio del estudio al año fueron: hospitalizaciones por IC en la rama empagliflozina ocurrieron en 15/462 pacientes (3,2%) y en 16/244 pacientes de la rama placebo (6,6%); HR= 0,48 (IC95%: 0,24 a 0,97). El *outcome* compuesto de hospitalización por IC o muerte por causa cardiovascular ocurrió en 22/462 pacientes de la rama empagliflozina (4,8%) y 22/244 de la rama placebo (9%); HR=0,50 (IC95%: 0,28 a 0,91). El otro *outcome* compuesto de hospitalizaciones por IC y muerte por cualquier causa ocurrió en 24/462 en la rama empagliflozina (5,2%) y en 22/244 de la rama placebo (9%); HR= 0,66 (IC95%: 0,47 a 0,94).

Esta publicación *post hoc* muestra que al año de tratamiento con empagliflozina, los pacientes con insuficiencia cardíaca presentaron una ocurrencia menor de hospitalizaciones por IC, menor número de hospitalizaciones y muertes por causa cardiovascular (*outcome* compuesto) y menor casos de hospitalizaciones por IC y muerte por cualquier causa (*outcome* compuesto).

### Seguridad

La ocurrencia de cualquier evento adverso reportado al año en los pacientes con IC ocurrió en 78,6% de los pacientes de la rama empagliflozina y en 84,4% de los pacientes de la rama placebo. Los eventos adversos serios ocurrieron en 22,7% de los pacientes de la rama empagliflozina y en 32,4% de los pacientes de la rama placebo.

Se brindan los resultados obtenidos en dicha publicación, el cual se trata de un estudio *post hoc* y las precauciones propias que debe de tenerse con este tipo de análisis debido a las posibilidades de aumento de error tipo I. A esta precaución, se agrega que se realizó una agrupación de pacientes que tomaron diferentes dosis de empagliflozina (10 mg y 25 mg) y que también se estimó la presencia de IC al inicio por parte del investigador, sin realizar una categorización del tipo de IC que padece el paciente (FEr, FEp,FEi). Por lo cual los datos obtenidos en este estudio *post hoc* son presentados para poder observar los resultados obtenidos en pacientes con insuficiencia cardíaca, pero dadas las debilidades que presenta en cuanto a la metodología utilizada deben de interpretarse con precaución y no es posible interpretar de manera directa estos resultados para pacientes que padecen de IC con FEr.

### Estudio EMPERIAL-Reduced<sup>17</sup>

El estudio EMPERIAL-Reduced fue un ECA fase III, doble ciego, controlado con placebo donde se evaluó el efecto de la empagliflozina en la capacidad de ejercicio y los *outcomes* reportados por los pacientes que padecen de IC, con y sin diabetes. Los pacientes tenían una clase funcional II a IV de la NYHA y una fracción de eyección  $\leq 40\%$ . Otro requisito era tener un 6MWT  $\geq 100$  metros al inicio y  $\leq 350$  en el screening. Los pacientes recibían tratamiento



por su IC. Se randomizaron los pacientes 1:1 a recibir empagliflozina 10 mg por día o placebo durante 12 semanas. Se reclutaron un total de 315 pacientes (156 pacientes a la rama empagliflozina y 156 a la rama placebo). Las visitas se realizaron al inicio, semana 6, semana 12 y 7 días luego de la discontinuación del tratamiento. Las medidas al inicio, semana 6 y semana 12, incluyeron: 6MWT, KCCQ, *Chronic Heart Failure Questionnaire Self-Administered Standardized format* (CHQ-SAS), *Clinical Congestion Score* (resumen de la puntuación de ortopnea, ingurgitación yugular y edema) y concentración de NT-proBNP. El análisis se realizó por ITT.

El *outcome* principal fue el cambio del resultado del 6MWT del inicio a las 12 semanas. Como *outcomes* secundarios se valoró los cambios de puntaje de KCCQ y CH-SAS de disnea a la semana 12. Se evaluó la seguridad mediante la ocurrencia de eventos adversos.

En cuanto al *outcome* principal los resultados obtenidos no fueron estadísticamente significativos, por lo que el estudio consideró el resto de los *outcomes* valorados como de tipo exploratorio.

Respecto al 6MWT, el estudio mostró una mediana (rango intercuartil) de cambio desde el inicio a la semana 12 de 13,5 m (-8,0 a 42) con empagliflozina y 18 m (-11,5 a 54,0) con placebo, con una mediana de diferencia de -4,0 m (IC95%: -16,0 a 6). La diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,42$ ).

La mediana de diferencia del inicio a la semana 12 en el KCCQ-TSS fue de 3,13 (IC95%: 0,00 a 7,29). La mediana de diferencia en la puntuación CH-SAS de disnea fue 0,10 (IC95%: -0,20 a 0,40).

### **Estudio SUGAR-DM-HF<sup>18</sup>**

Se trató de un ECA, doble ciego, controlado con placebo. Los pacientes debían tener ICFe y diabetes tipo II o prediabetes. Se randomizaron 105 pacientes 1:1 a recibir 10 mg de empagliflozina ( $n=52$ ) o placebo ( $n=53$ ). De ellos el 78,1% eran diabéticos tipo II y 21,9% tenían prediabetes. El seguimiento duró 36 semanas.

### **Eficacia**

Los *outcomes* principales, secundarios y exploratorios valorados en este estudio fueron considerados como de tipo indirectos (cambios en los parámetros de la resonancia magnética cardíaca) por lo que no se tomaron en cuenta para el informe.

### **Calidad de vida**

La publicación indica que no se observaron diferencias en el KCCQ-TSS y 6MWT entre el inicio y a las 36 semanas entre ambos grupos. En el KCCQ-TSS el cambio fue de -4,0 (IC95%: -10 a 2,1), en el 6MWT el cambio fue de -9,9 m (IC95%: -34,4 a 14,7).

## Seguridad

La publicación indica que no se observaron diferencias entre los grupos en cuanto a los eventos adversos.

### 4.1 COBERTURA DE LA TECNOLOGÍA

La empagliflozina 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 Jardiance®, número de registro 44234 y 44235, laboratorio responsable Boehringer Ingelheim. El principio activo es empagliflozina 10 mg y 25 mg en comprimido, siendo la forma farmacéutica comprimido recubierto. También se encuentra registrado por el mismo laboratorio con el número de registro 44614 el producto Jardiance Duo® 12,5 mg/850 mg donde se combina la empagliflozina a una dosis de 12,5 mg y metformina 850 mg.

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



## 5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La evidencia científica disponible en el estudio EMPEROR-Reduced para el uso de la empagliflozina en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida muestra que comparado con placebo logró disminuir en un 25% la ocurrencia del *outcome* compuesto: muerte por causa cardiovascular u hospitalización por falla cardíaca. Cuando se analizó por separado ambos eventos, la muerte por causa cardiovascular se redujo en un 8% en el grupo empagliflozina, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sí fue significativa la diferencia en cuanto a la primera hospitalización por falla cardíaca observándose una reducción de un 31% en la rama empagliflozina. Estos resultados no se vieron afectados si el paciente era diabético o no.

También se observó que el número total de hospitalizaciones por falla cardíaca fue menor en el grupo empagliflozina. La TFGe tuvo una menor disminución durante el estudio en aquellos pacientes que recibieron empagliflozina. La ocurrencia del *outcome* renal compuesto (diálisis crónica o trasplante renal o reducción sostenida y profunda de la TFGe) fue menor en el grupo que recibió empagliflozina comparado con el grupo placebo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Respecto a este *outcome* debe de tenerse en cuenta que es compuesto, y no hay un análisis de cada uno de los componentes del *outcome* para conocer si el beneficio se observa en cada uno de los resultados que lo componen.

El número de hospitalizaciones por cualquier causa también ocurrió en menos ocasiones en los que se encontraban en la rama empagliflozina y el beneficio obtenido fue estadísticamente significativo. No pudo demostrarse una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a las muertes por cualquier causa entre ambos grupos.

Se brindan los resultados obtenidos de la publicación Pellicori *et al* provenientes del estudio EMPA REG OUTCOME. Se trata de un estudio *post hoc* y las precauciones propias que debe de tenerse con este tipo de análisis debido a las posibilidades de aumento de error tipo I. A esta precaución se agrega que se realizó una agrupación de pacientes que tomaron diferentes dosis de empagliflozina (10 mg y 25 mg) y que también se estimó la presencia de IC al inicio por parte del investigador, sin realizar una categorización del tipo de IC que padece el paciente (FEr, FEp, FEi). Por lo cual los datos obtenidos en este estudio *post hoc* son presentados para poder observar los resultados obtenidos en pacientes con insuficiencia cardíaca, pero dadas las debilidades que presenta en cuanto a la metodología utilizada deben de interpretarse con precaución y no es posible interpretar de manera directa estos resultados para pacientes que padecen de IC con FEr.

La calidad de vida fue evaluada en cinco estudios incluidos en este informe. En dos de ellos (EMPEROR-Reduced y EMPA-TROPISM) los resultados son consistentes cuando se le aplica el cuestionario KCCQ a los pacientes. Se observó un beneficio en aquellos pacientes tratados con empagliflozina. En el estudio EMPIRE-HF no se observó



diferencias entre ambas ramas, y en el estudio EMPERIAL-Reduced no se observó beneficio con el uso de la empagliflozina para ninguno de los *tests* aplicados: 6MWT, KCCQ y CHQ-SAS. Estos dos últimos estudios (EMPIRE-HF y EMPERIAL-Reduced) donde no se evidenció beneficio en la calidad de vida con el uso de empagliflozina tuvieron una duración relativamente corta (12 semanas), lo que pudo afectar el resultado obtenido. El estudio EMPA-TROPISM muestra una mejoría en la prueba de 6MWT luego de 6 meses de tratamiento con empagliflozina. Las limitaciones de este estudio es el de ser unicéntrico y tener un relativo bajo número de pacientes reclutados. Finalmente, el estudio SUGAR-DM-HF que tuvo una duración de 36 semanas no logró demostrar un mejoramiento de los síntomas con el KCCQ-TSS ni un mejoramiento de la capacidad funcional con el 6MWT con el uso de empagliflozina.

En cuanto al perfil de seguridad de los estudios, no se observó la ocurrencia de eventos adversos o eventos adversos serios que afecten la utilización de empagliflozina, por lo que se observa que es seguro su uso.



## 6. 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 AJS. 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. 2023. Informe de mortalidad. Disponible en: [www.cardiosalud.org](http://www.cardiosalud.org)
5. Comisión Honoraria para la 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 (FTM) República Oriental del Uruguay. Noviembre de 2012.
10. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto Jardiance®. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
11. Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA; FDA approved drugs. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> Jardiance® Highlights of prescribing information.
12. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, *et al* EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1413-1424.
13. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, *et al*; EMPA-TROPISM (ATRU-4) Investigators. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Jan 26;77(3):243-255.
14. [Jensen J, Omar M, Kistorp C, Poulsen MK, Tuxen C, Gustafsson I \*et al\*. Twelve weeks of treatment with empagliflozin in patients with heart failure and reduced](#)



- [ejection fraction: A double-blinded, randomized, and placebo-controlled trial. Am Heart J. 2020 Oct; 228:47-56.](#)
15. Omar M, Jensen J, Frederiksen PH, Kistorp C, Videbæk L, Poulsen MK, Möller S, Ali M, Gustafsson F, Køber L, Borlaug BA, Schou M, Møller JE. Effect of Empagliflozin on Hemodynamics in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Dec 8;76(23):2740-2751.
  16. Pellicori P, Ofstad AP, Fitchett D, Zeller C, Wanner C, George J *et al.* Early benefits of empagliflozin in patients with or without heart failure: findings from EMPA-REG OUTCOME. *ESC Heart Fail.* 2020 Dec;7(6):3401-3407. doi: 10.1002/ehf2.12891. Epub 2020 Sep 11.
  17. William T Abraham, JoAnn Lindenfeld, Piotr Ponikowski, Piergiuseppe Agostoni, Javed Butler, Akshay S Desai *et al.* Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 6, 7 February 2021, Pages 700–710.
  18. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, Mangion K, Roditi G, Campbell RT *et al.* Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation.* 2021 Feb 9;143(6):516-525. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052186. Epub 2020 Nov 13