

# **Dapagliflozina per al tractament de la insuficiència cardíaca crònica amb fracció d'ejecció reduïda**

Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

**Servei Català de la Salut**

16 de setembre de 2021

## **Autors**

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Ana M. de Andrés, Patrícia Cabré, Diego Castillo, Anna Coma, Eva Comín, Albert Esteve, Dani Ferrández, Juana Flores, Núria Gutiérrez, M. Ángeles Hortelano, Susana Lastra, Rosa Madridejos, Andrea Molina, Rosa Morros, Marta Pallarès, Víctor Pérez, Àngels Pellicer, Laia Riera, Ana Maria Ríos, Pascual Solanas, Pere Simonet, Antoni Vallano i Joan-Anton Vallés.
- Experts consultors del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Rafel Ramos (metge de família) i Antonio Sánchez (especialista en cardiologia).
- Experts clínics externs: Pere Blanch (Servei de Cardiologia, Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi), Sònia Mirabet (Servei de Cardiologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau) i Amparo Mena (metgessa de família, CAP Passeig de Maragall).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Roser Vives, Agnès Montoya i Caridad Pontes.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Dapagliflozina per al tractament de la insuficiència cardíaca crònica amb fracció d'ejecció reduïda. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021.**

Paraules clau: dapagliflozina, ISGLT2, insuficiència cardíaca crònica, fracció ejecció reduïda.

## **Alguns drets reservats**

© 2021, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

## **Edita:**

Servei Català de la Salut

**URL:**<http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

## **Índex**

Índex .....	3
1. Punts clau .....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut.....	6
2.1. Descripció del problema de salut.....	6
2.2. Tractament de la malaltia .....	6
3. Àrea descriptiva del medicament.....	7
3.1. Mecanisme d'acció.....	8
3.2. Indicacions i data d'autorització.....	8
3.3. Posologia i forma d'administració .....	8
3.4. Utilització en poblacions especials .....	8
3.5. Dades farmacocinètiques .....	9
4. Evidència disponible.....	9
5. Avaluació de l'eficàcia .....	9
5.1. Assaigs clínics.....	9
6. Avaluació de la seguretat .....	13
6.1. Esdeveniments adversos (EA) .....	13
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions .....	15
6.3. Pla de gestió de riscos .....	17
7. Validesa interna i aplicabilitat .....	17
8. Àrea econòmica .....	19
8.1. Cost del tractament / Cost incremental.....	19
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari .....	19
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries .....	21
Annex 2. Informació sobre els comparadors.....	24
Bibliografia .....	26

## **1. Punts clau**

- Dapagliflozina (DAPA) és un inhibidor del cotransportador sodi-glucosa tipus 2 (ISGLT2) comercialitzat actualment per al tractament de la diabetis tipus 2 (DM2). És el primer fàrmac del grup terapèutic que ha estat autoritzat per al tractament de la insuficiència cardíaca (IC) amb fracció d'ejecció del ventricle esquerre (FEVE) reduïda.
- Les dades sobre la seva eficàcia i la seva seguretat en la IC amb FEVE reduïda provenen d'un assaig clínic aleatoritzat amb cegament doble en el qual es va avaluar l'eficàcia de DAPA respecte a placebo (PBO), ambdós afegits al tractament estàndard, en la reducció de la incidència d'una variable combinada de mort cardiovascular (CV) i empitjorament de la IC.
- Els pacients inclosos a l'estudi van ser majoritàriament homes, amb classe funcional NYHA II, FEVE del 30%, nivells de NT-proPNB alts i tractats amb diürètics (93,5%), inhibidors del sistema renina-angiotensina (95%), betabloCADadors (BB) (96%) i antagonistes dels receptors de mineralocorticoides (ARM) (71%). Aproximadament el 42% dels pacients tenien DM2.
- Els resultats de l'estudi mostren diferències estadísticament significatives en la taxa anual d'aparició d'esdeveniments de la variable primària (15,6% en el grup PBO i 11,6% en el grup de DAPA), la qual cosa representa una reducció relativa del 26% del risc d'empitjorament de la IC o mort per causa CV amb un NNT anual de 25. DAPA va reduir en un 25% el risc de la variable secundària clau d'hospitalització per IC o mort CV ( $p = 0,0002$ ).
- La taxa anual d'empitjorament de la IC va ser del 10,1% per a PBO i del 7,1% per a DAPA i la taxa de mortalitat per causa CV d'un 7,9% per a PBO i d'un 6,5% per a DAPA. Ambdues diferències van ser estadísticament significatives, tot i que l'anàlisi no es va ajustar per multiplicitat.
- No es van detectar nous problemes de seguretat en els pacients amb IC respecte al perfil de seguretat ja conegut en població amb DM2. Els esdeveniments adversos d'especial interès més freqüents van ser els relacionats amb la depleció de volum i els renals.
- En el subgrup de pacients amb DM2, les amputacions van ser més freqüents que en el global de població de l'estudi (1,1% i 0,8% per a DAPA i PBO, respectivament). El risc d'amputacions no traumàtiques s'ha observat amb altres ISGLT2 i no es pot descartar que sigui un efecte de classe.
- Les dades en pacients d'edat avançada són limitades (edat mitjana a l'assaig de 66 anys, 21% dels pacients > 75 anys). En el subgrup de pacients > 65 anys es va observar un nombre més elevat d'esdeveniments adversos. S'ha de tenir precaució atès que els pacients d'edat avançada són més susceptibles a la depleció de volum i/o la hipotensió.
- El cost de DAPA és inferior al de sacubitril/valsartan (-74%) i superior al dels inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina (IECA) (de +367% a 2.681%), els antagonistes del receptor de l'angiotensina II (ARA-II) (de +45% a +461%), els BB (de +290% a +1.430%) i l'espironolactona (+3.299%).
- El finançament en el Sistema Nacional de Salut de DAPA per al tractament de la IC amb FEVE reduïda està restringit per a pacients adults no controlats amb les teràpies de primera línia (IECA o ARA II amb un BB) i segona línia (ARM).

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

**MEDICAMENT D'ELECCIÓ EN SEGONA LÍNIA O RECOMANAT EN UN SUBGRUP DE  
PACIENTS  
(CATEGORIA B)**

## **2. Àrea descriptiva del problema de salut**

### **2.1. Descripció del problema de salut**

La insuficiència cardíaca (IC) és una síndrome clínica caracteritzada per una sèrie de símptomes (dificultat respiratòria, edema mal·leolar i fatiga) que poden anar acompanyats de signes (augment de la pressió venosa jugular, crepitants pulmonars i edemes perifèrics) produïda per alteracions cardíques funcionals i/o estructurals.<sup>1</sup>

La classificació de la IC es basa principalment en la fracció d'ejecció del ventricle esquerre (FEVE). Es considera IC amb FEVE reduïda quan aquesta és igual o inferior al 40% i representa aproximadament un 50% del total de casos d'IC en el nostre entorn.<sup>1</sup> La causa principal d'aquesta és la malaltia coronària, tot i que altres factors de risc, com la hipertensió arterial, la diabetis *mellitus* o la síndrome metabòlica, també hi contribueixen.<sup>2</sup> La identificació de la causa subjacent ha de ser part del diagnòstic ja que condiciona el pronòstic i el tractament.<sup>3</sup>

La prevalença l'any 2019 va ser d'un 1,9% en la població adulta amb una incidència de 2,8/1.000 habitants i any.<sup>4</sup> La prevalença augmenta amb l'edat, per la qual cosa es preveu que en els pròxims anys la prevalença s'incrementi degut a l'envelliment de la població i a la millora en els tractaments.<sup>5</sup>

La IC és una malaltia crònica amb un gran impacte en la morbiditat i mortalitat, així com en el consum de recursos sanitaris.<sup>6</sup> A Europa, aproximadament el 5% de tots els ingressos hospitalaris són deguts a la IC<sup>6</sup> i s'ha estimat que els pacients diagnosticats d'IC ingressen una mitjana d'una vegada a l'any.<sup>1</sup> Pel que fa a la mortalitat, en un estudi realitzat a escala europea, es va observar una mortalitat a l'any del 17,4% en pacients que havien estat hospitalitzats per IC i del 7,2% en pacients estables tractats ambulatoriament.<sup>7</sup> Als cinc anys del diagnòstic s'ha reportat una mortalitat al voltant del 65%.<sup>1</sup>

La qualitat de vida també es veu afectada per la simptomatologia associada a la IC. L'escala de la New York Heart Association (NYHA) defineix 4 classes funcionals (I a IV) en funció de les limitacions a l'activitat física degudes als símptomes de la IC, de manera que en la classe I no hi ha limitació i en la classe IV hi ha una incapacitat per dur a terme qualsevol activitat física i els símptomes apareixen en repòs.<sup>3</sup>

### **2.2. Tractament de la malaltia**

Els objectius del tractament de la IC són prolongar la supervivència, disminuir els ingressos hospitalaris i millorar els símptomes i la qualitat de vida.<sup>3,8</sup>

La modulació del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) i del sistema simpàtic amb un inhibidor de l'enzim conversiu de l'angiotensina (IECA) (un antagonista del receptor de l'angiotensina II [ARA-II] en cas d'intolerància a IECA o un inhibidor de la neprilisina i del receptor de l'angiotensina II [INRA] en cas de persistència dels símptomes, tot i el tractament amb aquests), un betabloquedor (BB) i un antagonista dels receptors de mineralocorticoides (ARM) ha demostrat millorar la supervivència, disminuir el risc d'hospitalitzacions i millorar la simptomatologia en pacients amb IC crònica amb FEVE reduïda. Tret que hi hagi alguna contraindicació, es recomana una teràpia triple amb un IECA (en determinats pacients, ARA-II o INRA), un BB i un ARM com a base del tractament d'aquests pacients. Fins ara, els ARM s'han reservat per als pacients amb FEVE  $\leq$  35% que persisteixen simptomàtics, tot i el tractament amb

IECA (o ARA-II) i BB. A més, en pacients amb ritme sinusal i freqüència cardíaca  $\geq$  70-75 batecs per minut es recomana considerar la ivabradina. Tots aquests tractaments s'han de titular fins a les dosis que han demostrat ser eficaces als assaigs clínics o fins a les dosis màximes tolerades.

Pel que fa als diürètics, aquests estan indicats per alleujar els símptomes congestius i la retenció de líquids i, tot i que no s'ha estudiat en assaigs clínics el seu impacte en morbimortalitat, una metanàlisi (MA) va mostrar que disminueixen la morbimortalitat en comparació amb placebo (PBO).<sup>3,9</sup> L'ús de la combinació d'hidralazina i dinitrat d'isosorbida en pacients que no poden rebre IECA o ARAII, o la digoxina en pacients amb ritme sinusal simptomàtic, malgrat el tractament amb IECA o ARAII, BB i ARM són recomanacions les quals se sustenten en una evidència molt dèbil.<sup>3</sup> El tractament amb dispositius cardíacs, com els cardioversors implantables o la teràpia de resincronització cardíaca, s'han de considerar en pacients seleccionats.<sup>3</sup>

Dapagliflozina (DAPA) és un inhibidor del cotransportador sodi-glucosa tipus 2 (ISGLT2) que incrementa l'excreció renal de glucosa. DAPA està autoritzada des de l'any 2013 per al tractament de la diabetis *mellitus* tipus 2 (DM2), com a complement a la dieta i l'exercici, en monoteràpia en pacients amb intolerància o contraindicació a metformina, o afegida a altres hipoglucèmians. En l'estudi de seguretat cardiovascular (DECLARE-TIMI)<sup>10</sup> realitzat en pacients amb DM2 i risc cardiovascular (CV) elevat, es va demostrar la no inferioritat de DAPA davant de PBO en la variable combinada de mort CV, infart de miocardi no mortal i ictus no mortal, i la superioritat en la variable combinada coprimària de mort CV i hospitalització per IC. L'anàlisi de les variables secundàries va demostrar que DAPA era superior a PBO en les hospitalitzacions per IC. Aquestes observacions van generar la hipòtesi que DAPA podria tenir un paper beneficiós en la IC independent del control glucèmic i es va posar en marxa el programa de desenvolupament de DAPA en IC.

Les guies de pràctica clínica més recents ja consideren els ISGLT2, afegits al tractament estàndard, com un dels tractaments recomanats en pacients amb IC amb FEVE reduïda, independentment de si el pacient té o no DM2 (vegeu l'annex 1).<sup>1</sup>

### 3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques de la DAPA

<b>Laboratori</b>	AstraZeneca AB
<b>Presentacions</b>	Edistride® i Forxiga® 10 mg, comprimits recoberts
<b>Excipients de declaració obligatòria</b>	Lactosa
<b>Codi ATC</b>	A10BK01
<b>Procediment d'autorització</b>	Centralitzat
<b>Data de comercialització</b>	DM2: 01.12.2013 IC amb FEVE reduïda: 01.09.2021
<b>Condicions de dispensació</b>	Medicament amb recepta mèdica. Aportació reduïda. Indicació finançada en IC restringida al tractament de la IC crònica amb fracció d'ejecció reduïda en pacients adults no controlats amb les teràpies de primera línia (IECA o ARA II amb un BB) i segona línia (ARM).

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#)<sup>11</sup> per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

### 3.1. Mecanisme d'acció

DAPA inhibeix de forma selectiva i reversible el cotransportador sodi-glucosa tipus 2 (SGLT2) a nivell dels túbuls renals proximals. De manera independent a l'acció de la insulina, redueix la reabsorció al túbul renal proximal de la glucosa filtrada i n'incrementa l'excreció urinària. DAPA també inhibeix la reabsorció de sodi i augmenta l'aportació de sodi al túbul distal. Això pot disminuir la precàrrega i la postcàrrega cardíaca i regular a la baixa l'activitat simpàtica. El mecanisme exacte pel qual exerceixen la seva acció en la IC no és del tot conegut.<sup>12</sup>

### 3.2. Indicacions i data d'autorització

- **EMA/AEMPS** (26.11.2020)<sup>11</sup>:

Tractament de la insuficiència cardíaca crònica amb fracció d'ejecció reduïda en pacients adults.

- **FDA** (05.05.2020)<sup>13</sup>:

Adults amb insuficiència cardíaca (NYHA II-IV) amb fracció d'ejecció reduïda per reduir el risc de mort cardiovascular i l'hospitalització per insuficiència cardíaca.

### 3.3. Posologia i forma d'administració

Per al tractament de la IC, la dosi recomanada és de 10 mg un cop al dia, a qualsevol hora del dia, amb menjar o sense.

En els estudis en pacients amb IC, DAPA es va administrar juntament amb altres tractaments per a la IC (IECA, ARA-II o SAC/VAL amb BB i diürètics ± ARM).

Quan la DAPA s'administra en pacients diabètics en combinació amb insulina o una sulfonilurea (SU), pot considerar-se una dosi menor d'INS o de SU per tal de reduir el risc d'hipoglucèmia.

### 3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 2. Poblacions especials<sup>11</sup>

<b>Pacients d'edat avançada</b>	No es recomana ajustar la dosi en funció de l'edat.
<b>Pediatria</b>	No s'ha establert la seguretat i l'eficàcia en menors de 18 anys.
<b>Insuficiència renal (IR)</b>	No està indicat ajustar la dosi segons la funció renal. L'experiència amb DAPA en el tractament de la IC en pacients amb IR greu (TFGe < 25 mL/min /1,73 m <sup>2</sup> ) és limitada. L'eficàcia glucèmica de la DAPA depèn de la funció renal, de manera que es redueix en IR moderada i és probablement inexistent en IR greu.
<b>Insuficiència hepàtica (IH)</b>	No és necessari ajustar la dosi en pacients amb IH lleu-moderada. En IH greu, l'experiència és limitada i es recomana iniciar amb una dosi de 5 mg que, si es tolera adequadament, es pot augmentar a 10 mg.
<b>Embaràs i lactància</b>	No hi ha dades en embarassades. Els estudis en animals indiquen que podria haver-hi toxicitat renal en el segon i el tercer trimestre de l'embaràs. No s'ha d'administrar durant el segon i el tercer trimestre i s'ha de discontinuar en dones embarassades. DAPA no s'ha d'utilitzar durant la lactància.

**DAPA:** dapagliflozina; **IC:** insuficiència cardíaca; **TFGe:** taxa de filtrat glomerular estimada.



### 3.5. Dades farmacocinètiques

Després de l'administració per via oral en dejú, les concentracions màximes s'assoleixen a les dues hores amb una biodisponibilitat del 78%. S'uneix a proteïnes plasmàtiques en un 91% i el volum de distribució és de 118 litres. La DAPA es metabolitza àmpliament, principalment a un metabòlit inactiu. La semivida d'eliminació és de 12,9 hores i l'aclariment de 207 mL/min. L'eliminació es produeix principalment per via urinària.

### 4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a finals de novembre de 2020. L'evidència disponible sobre l'eficàcia i la seguretat de DAPA per al tractament de la IC amb FEVE reduïda prové d'un assaig clínic aleatoritzat (ACA) controlat amb PBO afegit al tractament de base de la IC en el qual s'avalua l'efecte sobre una variable combinada d'empitjorament de la IC i mort CV.<sup>14</sup>

Les característiques principals de l'ACA es descriuen a la taula 3. A l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR<sup>15</sup> en cas de discrepàncies amb la publicació de l'estudi.

### 5. Avaluació de l'eficàcia

#### 5.1. Assaigs clínics

##### 5.1.1. Característiques principals de l'estudi DAPA-HF

Taula 3. Característiques principals de l'estudi DAPA-HF

Disseny
<ul style="list-style-type: none"><li>– ACA, MC, CD, assignació 1:1</li><li>– Aleatorització estratificada per DM2 (diagnòstic previ de DM2 o HbA1c <math>\geq</math> 6,5% confirmat al cribratge)</li><li>– Període de cribratge de 14 dies</li><li>– Durada període de tractament: estudi guiat per esdeveniments (N estimada 844), previst 24 mesos</li></ul>
Població
<ul style="list-style-type: none"><li>– <math>\geq</math> 18 anys</li><li>– FEVE <math>\leq</math> 40%</li><li>– NYHA II, III o IV</li><li>– Nivells de NT-proPNB <math>\geq</math> 600 pg/mL<ul style="list-style-type: none"><li>• Si hospitalitzats per IC en els darrers 12 mesos <math>\geq</math> 400 pg/mL</li><li>• Si FA o flutter auricular independentment de les hospitalitzacions prèvies per IC <math>\geq</math> 900 pg/mL</li></ul></li><li>– Tractament de la IC estàndard segons les guies de pràctica clínica<ul style="list-style-type: none"><li>• Dispositius: desfibril·lador – cardioversor implantable, teràpia de resincronització cardíaca</li><li>• Fàrmacs: IECA, ARA-II o SAC/VAL + BB <math>\pm</math> ARM</li></ul></li><li>– Els pacients amb DM2 van seguir amb el seu tractament tot i que es podia ajustar. Les dosis d'INS i SU es podien ajustar per reduir el risc d'hipoglucèmies (p. ex. si HbA1c <math>&lt;</math> 7%)</li><li>– Es van excloure pacients amb tractament previ amb ISGLT2, DM1, símptomes d'hipotensió o PAS <math>&lt;</math> 95 mmHg, TFG<sub>e</sub> <math>&lt;</math> 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o funció renal que empitjora ràpidament</li></ul>
Grups de tractament
<ul style="list-style-type: none"><li>– DAPA 10 mg/dia<ul style="list-style-type: none"><li>Es permetia reducció a 5 mg/dia o discontinuació temporal si disminució aguda de la TFG<sub>e</sub>, depleció de volum o hipotensió (o per evitar aquestes situacions) amb la possibilitat de tornar a la dosi de 10 mg o reiniciar el tractament en cas que es pogués</li></ul></li><li>– PBO</li></ul> <p>Ambdós tractaments s'afegien al tractament de la IC que ja duia el pacient</p>
Variables
<p><u>Principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Temps fins a l'aparició de:</li></ul>

## Disseny

- empitjorament de la IC (hospitalització per IC no programada o visita a urgències en la qual s'administra tractament intravenós per a la IC) o
- mort per causa cardiovascular

### Secundària clau

- Temps fins a l'aparició de:
  - hospitalització per IC o
  - mort per causa cardiovascular

### Altres variables secundàries

- Nombre total d'hospitalitzacions i morts per causa cardiovascular
- Canvis des del basal als 8 mesos en la puntuació total del **Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire** (qüestionari autoadministrat de qualitat de vida específic per IC puntuat de 0 a 100, puntuacions més altes indiquen menys símptomes, un canvi com a mínim de 5 punts es considera clínicament rellevant)
- Temps fins a l'empitjorament de la funció renal definit com:
  - reducció de la TFGe  $\geq 50\%$  o
  - malaltia renal terminal definida com a TFGe  $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  de forma sostinguda ( $\geq 28$  dies), diàlisi permanent o transplantament renal o
  - mort de causa renal
- Temps fins a mort per qualsevol causa

**ARA-II:** antagonista del receptor d'angiotensina II; **ARM:** antagonista dels receptors de mineralocorticoides; **ACA:** assaig clínic aleatoritzat; **BB:** betablocadors; **CD:** cegament doble; **DAPA:** dapagliflozina; **DM:** diabetis *mellitus*; **FA:** fibril·lació auricular; **FEVE:** fracció d'ejecció del ventriclle esquerre; **IC:** insuficiència cardíaca; **IECA:** inhibidor de l'enzim conversiu de l'angiotensina; **INS:** insulina; **ISGLT2:** inhibidor del cotransportador de sodi-glucosa tipus 2; **MC:** multicèntric; **NT-proPNB:** fragment aminoterminal del propèptid natriurètic tipus B; **NYHA:** New York Heart Association; **PAS:** pressió arterial sistòlica; **PBO:** placebo; **SAC/VAL:** sacubitril/valsartan; **SU:** sulfonilurea; **TFGe:** taxa de filtrat glomerular estimada.

L'anàlisi de les variables es va fer segons una jerarquitzaació preespecificada amb l'ordre de les variables de la taula 3. Per a les variables combinades, es va examinar també la contribució de cadascun dels components de la variable, però els resultats són nominals, ja que no formen part de la jerarquia d'anàlisi. L'anàlisi es va fer en la població per intenció de tractar (ITT).

### 5.1.2. Característiques dels pacients inclosos

L'estudi DAPA-HF va incloure pacients amb IC amb FEVE reduïda, classe funcional NYHA II-IV i nivells de NT-proPNB elevats. Els pacients havien de dur tractament estàndard per a la IC i estable en les darreres 4 setmanes. Es van excloure pacients amb malaltia renal greu, hipotensió o tractament previ amb ISGLT2. Les característiques basals dels pacients inclosos en l'estudi es mostren en la taula 4.

**Taula 4. Característiques basals dels pacients inclosos a l'estudi DAPA-HF**

	DAPA N = 2.373	PBO N = 2.371
<b>Dones, n (%)</b>	564 (23,8)	545 (23,0)
<b>NYHA, n (%)</b>		
II	1.606 (67,7)	1.597 (67,4)
III	747 (31,5)	751 (31,7)
IV	20 (0,8)	23 (1,0)
<b>DM2, n (%)</b>	993 (41,8)	990 (41,8)
<b>Edat (anys), mitjana (DE)</b>	66,2 (11,0)	66,5 (10,8)
<b>Freqüència cardíaca (bpm), mitjana (DE)</b>	71,5 (11,6)	71,5 (11,8)
<b>FEVE (%), mitjana (DE)</b>	31,2 (6,7)	30,9 (6,9)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), mitjana (DE)</b>	28,2 (6,0)	28,1 (5,9)
<b>NT-proPNB (pg/mL), mediana (RIQ)</b>	1.428 (857 – 2.655)	1.446 (857 – 2.641)
<b>Dispositius, n (%)</b>		
Cardioversor – desfibril·lador implantable	622 (26,2)	620 (26,1)
Teràpia de resincronització cardíaca	190 (8,0)	164 (6,9)

	DAPA N = 2.373	PBO N = 2.371
<b>Tractament farmacològic de la IC, n (%)</b>		
Diürètic	2.216 (93,4)	2.217 (93,5)
IECA	1.332 (56,1)	1.329 (56,1)
ARA-II	675 (28,4)	632 (26,7)
SAC/VAL	250 (10,5)	258 (10,9)
BB	2.278 (96,0)	2.280 (96,2)
ARM	1.696 (71,5)	1.674 (70,6)
Digoxina	445 (18,8)	442 (18,6)
<b>Tractament hipoglucemiant, n (% pacients DM2)</b>		
Metformina	504/993 (50,8)	512/990 (51,7)
SU	228/993 (23,0)	210/990 (21,2)
IDPP4	161/993 (16,2)	149/990 (15,1)
ARGLP-1	11/993 (1,1)	10/990 (1,0)
Insulina	274/993 (27,6)	266/990 (26,9)

**ARA-II:** antagonista dels receptors de l'angiotensina II; **ARGLP1:** agonistes del receptor del pèptid similar al glucagó-1; **ARM:** antagonista dels receptors de mineralocorticoides; **BB:** betablocador; **bpm:** batecs per minut; **DE:** desviació estàndard; **DM2:** diabetis mellitus tipus II; **FEVE:** fracció d'ejecció del ventricle esquerre; **IC:** insuficiència cardíaca; **IDPP4:** inhibidor de la dipeptidil-peptidasa 4; **IECA:** inhibidor de l'enzim conversiu de l'angiotensina; **IMC:** índex de massa corporal; **NT-proPNB:** fragment aminoterminal del propèptid natriurètic tipus B; **NYHA:** New York Heart Association; **RIQ:** rang interquartílic; **SAC/VAL:** sacubitril/valsartan; **SU:** sulfonilurea.

### 5.1.3. Resultats dels ACA

Al llarg del període de l'estudi (mediana de seguiment de 18,2 mesos), van aparèixer 386 esdeveniments (16,3%) de la variable primària en el grup de DAPA i 502 (21,2%) en el grup de PBO. La HR va ser de 0,74 (IC 95% 0,65 a 0,85;  $p < 0,001$ ) i el NNT de 21 (IC 95% 15 a 38). La taxa anual per a DAPA va ser de l'**11,6%** i per a PBO del **15,6%** (superior a l'11% que s'havia estimat per al càlcul de la mostra). A la representació de les corbes de Kaplan-Meier s'observa que les corbes de la variable primària se separen des de l'inici, especialment a conseqüència de les hospitalitzacions per IC.

A la taula 5 es mostren els resultats de les taxes anuals de les diferents variables.

**Taula 5. Resultats principals de l'estudi DAPA-HF. Variables temps fins a esdeveniment**

	DAPA Taxa anual	PBO Taxa anual	HR (IC 95%)	p	NNT
<b>Empitjorament de la IC* o mort CV (variable principal)</b>	<b>11,6%</b>	<b>15,6%</b>	<b>0,74 (0,65 a 0,85)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>25</b>
Components de la variable principal					
Empitjorament IC*	7,1%	10,1%	0,70 (0,59 a 0,83)	< 0,0001	34
Mort CV	6,5%	7,9%	0,82 (0,69 a 0,98)	0,03	72
<b>Hospitalització per IC o mort CV (variable secundària clau)</b>	<b>11,4%</b>	<b>15,3%</b>	<b>0,75 (0,65 a 0,85)</b>	<b>0,0002</b>	<b>26</b>
Hospitalització per IC	6,9%	9,8%	0,70 (0,59 a 0,83)	< 0,0001	35
<b>Empitjorament de la funció renal</b>	<b>0,8%</b>	<b>1,2%</b>	<b>0,71 (0,44 a 1,16)</b>	<b>0,16</b>	<b>-</b>
<b>Mort per qualsevol causa</b>	<b>7,9%</b>	<b>9,5%</b>	<b>0,83 (0,71 a 0,97)</b>	<b>0,02§</b>	<b>63</b>

**CV:** cardiovascular; **DAPA:** dapagliflozina; **HR:** quocient de riscos instantanis (*hazard ratio*); **IC:** insuficiència cardíaca; **IC 95%:** interval de confiança del 95%; **NNT:** nombre necessari a tractar (calculat per a 1 any de tractament a partir dels resultats de la taxa anual); **PBO:** placebo.

\* Inclou hospitalització per IC no programada o una visita a urgències en la qual s'administra tractament intravenós per a la IC.

§ La seqüència d'anàlisi jeràrquica es va interrompre abans d'aquesta variable i, per tant, aquest resultat no forma part de la seqüència confirmatòria. S'han marcat en negreta només els valors de p estadísticament significatius inclosos en l'anàlisi jeràrquica i, per tant, ajustats per multiplicitat.

Pel que fa a les variables de resultats registrades pel pacient, el canvi en la puntuació total del qüestionari Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) als 8 mesos va ser de 6,1 punts per a DAPA i de 3,3 punts per a PBO ( $p < 0,001$ ). Un 57,4% dels pacients al grup DAPA i un 50,0% en el grup PBO van tenir millores de 5 o més punts en el KCCQ ( $p < 0,0001$ ).

Altres variables que es van valorar als 8 mesos van ser el canvi en l'HbA1c, en el NT-proPNB, en el pes i en la pressió arterial sistòlica (PAS) (vegeu la taula 6).

**Taula 6. Canvis des del basal als 8 mesos en HbA1c, NT-proPNB, pes i PAS**

	DAPA Mitjana (DE)	PBO Mitjana (DE)	Diferència (IC 95%)
<b>HbA1c (%) #</b>	-0,21 (1,14)	0,04 (1,29)	-0,24 (-0,34 a -0,13)
<b>NT-proPNB (pg/mL)</b>	-196 (2.387)	101 (2.944)	-303 (-457 a -150)
<b>Pes (kg)</b>	-0,88 (3,86)	0,10 (4,09)	-0,87 (-1,11 a 0,62)
<b>PAS (mmHg)</b>	-1,92 (14,92)	-0,38 (15,27)	-1,27 (-2,09 a -0,45)

DE: desviació estàndard; NT-proPNB: fragment aminoterminal del propèptid natriurètic tipus B; PAS: pressió arterial sistòlica; PBO: placebo.

# Únicament pacients diabètics.

En general, els tractaments per a la IC es van mantenir durant l'estudi, sense canvis en els percentatges de pacients que rebien cada tipus de tractament als 12 mesos, tant en el grup de DAPA com en el grup de PBO.

### Anàlisi de subgrups

En l'anàlisi de subgrups especificada, l'eficàcia es va mantenir en la majoria de subgrups estudiats (vegeu la taula 7) sense que es trobés una interacció estadísticament significativa excepte per a la classe funcional NYHA, de forma que en les classes III-IV no es van observar diferències estadísticament significatives entre DAPA i PBO en la variable primària.

**Taula 7. Resultats de la variable primària segons subgrups predeterminats**

	DAPA n/N	PBO n/N	HR (IC 95%)
<b>Edat</b>			
≤ 65 anys	162/1.032	196/998	0,78 (0,63 a 0,96)
> 65 anys	224/1.341	306/1.373	0,72 (0,60 a 0,85)
<b>Sexe</b>			
Homes	307/1.809	406/1.826	0,73 (0,63 a 0,85)
Dones	79/564	96/545	0,79 (0,59 a 1,06)
<b>Regió geogràfica</b>			
Àsia	77/543	114/553	0,65 (0,49 a 0,87)
Europa	193/1.094	218/1.060	0,84 (0,69 a 1,01)
Amèrica del Nord	54/335	73/342	0,73 (0,51 a 1,03)
Amèrica del Sud	62/401	97/416	0,64 (0,47 a 0,88)
<b>Classe funcional#</b>			
NYHA II	190/1.606	289/1.597	0,63 (0,52 a 0,75)
NYHA III-IV	196/767	213/774	<b>0,90 (0,74 a 1,09)</b>
<b>FEVE</b>			
≤ Mediana	222/1.230	307/1.239	0,70 (0,59 a 0,84)
> Mediana	164/1.143	195/1.132	0,81 (0,65 a 0,99)

	DAPA n/N	PBO n/N	HR (IC 95%)
<b>NT-proPNB</b>			
≤ Mediana	100/1.193	155/1.179	0,63 (0,49 a 0,80)
> Mediana	286/1.179	347/1.191	0,79 (0,68 a 0,92)
<b>Hospitalització prèvia per IC</b>			
Sí	195/1.124	279/1.127	0,67 (0,56 a 0,80)
No	191/1.249	223/1.244	0,84 (0,69 a 1,01)
<b>DM2</b>			
Sí	215/1.075	271/1.064	0,75 (0,63 a 0,90)
No	171/1.298	231/1.307	0,73 (0,60 a 0,88)
<b>TFGe basal</b>			
< 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	191/962	254/964	0,72 (0,59 a 0,86)
≥ 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	195/1.410	248/1.406	0,76 (0,63 a 0,92)

**DAPA:** dapagliflozina; **DM2:** diabetis *mellitus* tipus II; **FEVE:** fracció d'ejecció del ventricle esquerre; **HR:** quocient de riscos instantanis (*hazard ratio*); **IC:** insuficiència cardíaca; **IC 95%:** interval de confiança del 95%; **NT-proPNB:** fragment aminoterminal del propèptid natriurètic tipus B; **NYHA:** New York Heart Association; **PBO:** placebo; **TFGe:** taxa de filtrat glomerular estimada. # p significativa per interacció.

A part de les diferències ja comentades segons la classe NYHA ( $p$  interacció < 0,05), també s'observa una tendència a una menor eficàcia per a DAPA en la reducció de la incidència d'esdeveniments de la variable primària en els pacients que no havien tingut hospitalitzacions prèvies per IC respecte als que sí que n'havien tingut. En aquest cas, la  $p$  d'interacció és < 0,1, valor que s'ha proposat per a la interpretació de diferències significatives en les anàlisis de subgrups en comptes de l'habitual 0,05. Els resultats mostren també una tendència a una menor eficàcia en la població europea, però per a aquesta anàlisi, igual que per a la resta, la  $p$  d'interacció és > 0,1.

També es va realitzar una anàlisi de subgrups per a cadascun dels components de la variable principal. Per a la variable de mort per causa CV, els resultats van ser similars, de manera que l'efecte del tractament es va observar en els pacients amb NYHA II, però no en els de NYHA III-IV. En aquest cas també es va observar una interacció pels nivells de NT-proPNB, de forma que el tractament es va mostrar eficaç en els pacients amb nivells de NT-proPNB inferiors a la mediana, però no en els que tenien nivells superiors a la mediana.

## 6. Avaluació de la seguretat

### 6.1. Esdeveniments adversos (EA)

En l'estudi DAPA-HF, 2.368 pacients van rebre com a mínim una dosi de DAPA. La durada de l'exposició va ser variable i en total va haver-hi 3.310 pacients-any d'exposició, amb 1.955 pacients amb exposició de més d'un any i 261 de més de 2 anys. A més, es disposa de dades del període postcomercialització per a la indicació de diabetis *mellitus*.

#### 6.1.1. EA més freqüents i EA d'especial interès

La recollida de dades d'EA en l'estudi DAPA-HF es va focalitzar en els EA greus, que van dur a la discontinuació de l'estudi, la interrupció o la reducció del tractament i els EA d'especial interès, a més dels paràmetres de laboratori. La taula següent resumeix els EA que es van observar durant l'estudi:

Taula 8. Resultats de seguretat de l'estudi DAPA-HF

EA	DAPA n (%)	PBO n (%)
EA amb mort	227 (9,6)	250 (10,6)
EA greu	846 (35,7)	951 (40,2)
Discontinuations per EA	111 (4,7)	116 (4,9)
<b>EA d'especial interès</b>		
Cetoacidosi diabètica definitiva o probable	3 (0,1)	0 (0,0)
Hipoglucèmia greu	4 (0,2)	4 (0,2)
EA relacionat amb depleció de volum	170 (7,2)	153 (6,5)
Fractura	48 (2,0)	47 (2,0)
EA renal	141 (6,0)	158 (6,7)
Infeccions del tracte urinari	18 (0,8)	22 (0,9)
Infeccions genitals	7 (0,3)	1 (0,04)
Amputacions	11 (0,5)	11 (0,5)

EA: esdeveniment advers; DAPA: dapagliflozina; PBO: placebo.

Els EA greus més freqüents van ser la IC (10% vs. 14%), la pneumònia (3,0% vs. 3,1%), la IC congestiva (2,4% vs. 2,7%) i la IC aguda (1,5% vs. 2,2%) per a DAPA i PBO, respectivament. Pel que fa als esdeveniments que van motivar la discontinuació del tractament, els més freqüents van ser la IC, el mareig i la hipotensió en el grup de DAPA i la IC, IC congestiva i alteració renal en el grup PBO.

Tots els EA d'hipoglucèmia greu (excepte en un cas) es van produir en pacients en tractament amb SU o insulina. Els esdeveniments relacionats amb la depleció de volum més freqüents van ser hipotensió, deshidratació i hipovolèmia, i la seva incidència va ser major que en l'estudi DECLARE-TIMI i en tots els estudis en diabetis (1,1% per a DAPA vs. 0,7% per a PBO).

Durant l'estudi no es va detectar cap cas de gangrena de Fournier.

#### Proves de laboratori

Pel que fa als paràmetres hematològics, es va observar un increment en els nivells mitjans de l'hematòcrit després de 4 mesos en el grup de tractament de DAPA, tot i que no es va considerar clínicament rellevant.

En les proves de funció hepàtica, no es van detectar augments rellevants en l'alanina-aminotransferasa (ALT), l'aspartat-aminotransferasa (AST), la fosfatasa alcalina (FA), la bilirubina total o el nitrogen ureic (BUN) en cap dels grups de tractament. El percentatge de pacients amb increments d'ALT per sobre de tres vegades el límit superior de normalitat va ser del 0,3% en ambdós grups i per a l'AST va ser del 0,2% i del 0,3% per a DAPA i PBO, respectivament. Pel que fa als increments de la bilirubina total per sobre de 3 vegades el límit superior de la normalitat, es van presentar en un 1,9% dels pacients amb DAPA i en un 1,5% dels pacients amb PBO.

Quant als paràmetres de la funció renal (creatinina sèrica i TFGe), es van observar increments en els nivells de creatinina sèrica al llarg de l'estudi en ambdós grups, amb la consegüent disminució de la TFGe. Aquestes alteracions es van presentar més aviat i de forma més pronunciada en el grup de tractament de DAPA (a les 2 setmanes, reduccions de la TFGe del 6,5% respecte al valor basal en el grup de DAPA i d'un 1,7% en el grup de PBO), tot i que als 20

mesos els canvis van ser similars per als dos grups (reduccions del 8% amb DAPA i del 7% amb PBO).

### **6.1.2. EA en poblacions especials**

#### Pacients amb DM2

En general, els pacients amb DM2 van presentar més EA greus i EA amb resultat de mort que els pacients no diabètics. Aquests EA van ser més freqüents en el grup PBO que en el grup DAPA (13,7% vs. 16,8% per a DAPA vs. PBO, respectivament per als EA mortals, i 39,7% i 46,7% per a tots els EA greus).

Pel que fa als EA de depleció de volum, en els pacients diabètics es van presentar amb la mateixa freqüència en els dos grups de tractament.

Les amputacions van ser més freqüents en els pacients amb DM2 i en el grup tractat amb DAPA (1,1% i 0,8% per a DAPA i PBO, respectivament).

Els EA que van portar a la discontinuació del tractament de l'estudi es van presentar amb freqüència similar en els pacients diabètics i no diabètics i van ser similars per als dos grups de tractament.

#### Pacients amb TFG<sub>e</sub> < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

En general, els pacients amb TFG<sub>e</sub> < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> van presentar més EA greus i EA amb resultat de mort. Aquests van ser més freqüents en el grup PBO (15,3% vs. 17,9% per a DAPA vs. PBO, respectivament per als EA mortals, i 40,5% i 47,9% per a tots els EA greus). En aquest grup de pacients, els EA renals també van ser més freqüents en el grup PBO (9,2% i 11,6% per a DAPA i PBO, respectivament).

#### Pacients majors de 65 anys

En general, es van enregistrar més EA en els pacients > 65 anys que en els de ≤ 65 anys. Tot i això, el perfil de seguretat per a la DAPA va ser similar.

## **6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions**

*Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#)<sup>11</sup> per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.*

#### Contraindicacions

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.

#### Precaucions

- IR greu: l'experiència en el tractament de la IC en pacients amb insuficiència renal greu (TFG<sub>e</sub> < 25 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) és limitada.
- DM2: en pacients tractats amb DAPA per a la IC i la DM2, s'ha de considerar un tractament hipoglucemiant addicional si la TFG<sub>e</sub> cau de forma persistent per sota de 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.



- Ús en pacients amb risc de depleció de volum o hipotensió: atès el seu mecanisme d'acció, la DAPA augmenta la diüresi i pot donar lloc a un lleuger descens de la pressió arterial. Aquest efecte pot ser més pronunciat en pacients amb concentracions de glucosa en sang molt altes. S'ha de tenir precaució en aquells pacients en els quals una caiguda de la pressió arterial pogués suposar un risc, com per exemple, pacients amb tractament antihipertensiu amb antecedents d'hipotensió o pacients d'edat avançada. En cas de malalties intercurrents que puguin conduir a una depleció de volum es recomana un monitoratge estret de l'estat del volum i dels electròlits. Es recomana la interrupció temporal del tractament en pacients que presentin una depleció de volum fins que aquesta es corregeixi.
- Cetoacidosi diabètica (CAD): en els estudis amb pacients amb DM1 i DM2 es van notificar casos greus de CAD en pacients tractats amb ISGLT2. En l'estudi de DAPA en IC la incidència va ser baixa, tot i que amb tendència superior per a la DAPA, i tots els episodis es van produir en pacients diabètics. Abans d'iniciar el tractament amb DAPA s'han de considerar els factors en la història clínica del pacient que predisposin a la CAD.
- Fasciïtis necrosant del perineu (gangrena de Fournier): les agències reguladores van advertir de la possibilitat d'un increment del risc de gangrena de Fournier amb els ISGLT2 en pacients diabètics, que no s'ha observat en l'estudi en pacients amb IC. S'ha d'indicar als pacients que acudeixin al metge o metgessa si presenten una combinació de símptomes, com ara dolor, dolor a la palpació, eritema o inflamació en la regió genital o perineal amb febre i malestar general. Si se sospita gangrena de Fournier, s'ha d'interrompre DAPA.
- Infeccions del tracte urinari: l'excreció urinària de glucosa pot associar-se amb un augment del risc d'infeccions del tracte urinari. DAPA s'ha d'interrompre temporalment durant el tractament de la pielonefritis o la urosèpsia.
- Edat avançada (≥ 65 anys): els pacients d'edat avançada poden presentar un risc major de depleció de volum i és més probable que estiguin tractats amb diürètics. També és més probable que presentin una funció renal alterada i/o estiguin rebent tractament amb medicaments antihipertensius que puguin provocar canvis en la funció renal, com els IECA i els ARA-II.
- IC greu: l'experiència de DAPA en pacients amb IC classe IV de la NYHA és limitada.
- Amputació de membres inferiors: s'ha observat un augment de casos d'amputació de membres inferiors (principalment del dit del peu) associat al tractament amb ISGLT2 en els ACA a llarg termini en pacients amb DM2. Es desconeix si això és un efecte de classe i, per tant, cal aconsellar els pacients amb DM sobre les cures preventives del peu.
- Anàlisis d'orina: atès el seu mecanisme d'acció, els pacients en tractament amb DAPA presentaran resultats positius per a la glucosa en orina.
- Lactosa: DAPA conté lactosa. Els pacients amb intolerància hereditària a la galactosa, deficiència de lactasa o problemes d'absorció de glucosa o galactosa no han de prendre aquest medicament.

### Interaccions

- L'administració amb diürètics tiazídics o de nansa pot augmentar el risc de deshidratació i hipotensió.
- En combinació amb insulina o secretagogs, com les SU, DAPA incrementa el risc d'hipoglucèmia i pot ser necessari ajustar-ne la dosi.
- No s'han descrit alteracions farmacocinètiques clínicament rellevants.



### **6.3. Pla de gestió de riscos**

El Pla de gestió de riscos actualitzat de DAPA inclou com a riscos identificats importants les infeccions del tracte urinari, el deteriorament de la funció renal i la CAD, incloent-hi presentacions de CAD atípiques.

Com a riscos potencials importants s'inclou el dany hepàtic, els càncers de bufeta, mama i pròstata, i l'amputació de membres inferiors.

Es considera que manca informació del seu ús en pacients amb estadi funcional NYHA IV.

### **7. Validesa interna i aplicabilitat**

L'estudi DAPA-HF que sustenta la indicació de DAPA en IC amb FEVE reduïda és un ACA amb cegament doble i controlat amb PBO, amb un nombre gran de pacients, multinacional i es considera adequat per avaluar l'efecte d'afegir DAPA al tractament estàndard optimitzat de la IC. L'eficàcia es mesura amb una variable combinada del temps fins a la mort per causa CV o l'empitjorament de la IC i, per tant, es considera una variable clínicament rellevant. No es va protocol·litzar el tipus de tractament de base de la IC i es va permetre ajustar les dosis o modificar el tractament, però al llarg de l'estudi es van produir pocs canvis en el tractament dels pacients. Les pèrdues de seguiment van ser d'un 11% i similars en ambdós grups.

Es van incloure pacients majors de 18 anys amb IC amb FEVE reduïda, classe funcional II-IV i nivells de NT-proPNB elevats. Hi va haver molts pocs pacients amb classe funcional NYHA IV i la majoria van ser classe II (67,5%). No obstant això, els pacients presentaven una IC avançada amb una mitjana de FEVE al voltant del 30% i nivells de NT-proPNB de 1.400 pg/mL. La mitjana d'edat dels pacients va ser de 66 anys, més de la meitat tenien edats per sobre dels 65 anys, i un 21% eren majors de 75 anys (1.003 pacients, 516 tractats amb DAPA). Els criteris d'inclusió estrictes, especialment pel que fa als nivells de NT-proPNB, van fer que hi hagués moltes pèrdues en la fase de cribratge dels pacients (3.390/8.134 [42%] pacients exclòsos durant el cribratge, un 97% dels quals per no complir els criteris d'elegibilitat). Més d'un 90% dels pacients duïen diürètics de base, inhibidors del sistema renina-angiotensina i BB. Cal destacar que un 70% dels pacients també duïen com a tractament de base un ARM; aquest percentatge és més alt que el de l'estudi PARADIGM-HF de SAC/VAL (56%). Per tant, es tracta d'una població de pacients seleccionada que limita l'extrapolació dels resultats a tota la població amb IC crònica amb FEVE reduïda.

Els resultats de l'estudi mostren diferències estadísticament significatives en la taxa anual d'aparició d'esdeveniments de la variable primària (15,6% en el grup PBO i 11,6% en el grup de DAPA), la qual cosa representa una reducció relativa del 26% del risc d'empitjorament de la IC o mort CV. L'anàlisi dels dos components de la variable per separat mostra una taxa anual d'empitjorament de la IC del 10,1% per a PBO i del 7,1% per a DAPA i una taxa de mortalitat per causa CV d'un 7,9% i d'un 6,5%, respectivament. Ambdues diferències van ser estadísticament significatives, tot i que l'anàlisi de la contribució dels components es va fer sense ajust per multiplicitat. La magnitud de l'efecte observat amb la DAPA es correspon a un NNT de 35 pacients per l'hospitalització per IC i de 72 per la mort CV, la qual cosa es considera que representa un benefici moderat en la reducció de la mortalitat i rellevant en les hospitalitzacions per IC.

Les anàlisis de subgrups preespecificades van mostrar consistència en els resultats. L'eficàcia es va mantenir en la majoria de subgrups estudiats sense que es trobés una interacció estadísticament significativa. Tanmateix, es va trobar una interacció estadísticament significativa

( $p = 0,0087$ ) entre la variable primària i la classe funcional NYHA, de forma que l'efecte d'afegir DAPA al tractament de base de la IC es va observar en els pacients amb NYHA II, però va ser molt menor per als pacients amb NYHA III-IV, en els quals la diferència entre DAPA i PBO no va ser estadísticament significativa. Aquest efecte també s'observa en l'anàlisi de subgrups de la variable mortalitat CV, variable per la qual també s'observa un menor efecte de DAPA en el subgrup de pacients amb nivells de NT-proPNB superiors a la mediana. Aquests resultats menys favorables en poblacions més greus, especialment de la mortalitat, van ser discutits àmpliament pel CHMP de l'Agència Europea del Medicament (EMA). Finalment, es va concloure que el benefici en població més greu es manté atès que aquesta interacció no es va observar per a la variable d'hospitalitzacions per IC i que amb altres marcadors de gravetat (FEVE, KCCQ) no es veuen diferències. D'altra banda, els resultats d'eficàcia són consistents entre pacients diabètics i no diabètics.

DAPA és el primer ISGLT2 amb indicació autoritzada per al tractament de la IC. Posteriorment, empagliflozina (EMPA) també s'ha autoritzat amb la mateixa indicació. L'estudi que dona suport a aquesta indicació és l'EMPEROR, on s'avalua l'eficàcia d'EMPA en el tractament de la IC amb FEVE reduïda. El disseny de l'estudi i la població de pacients inclosa és força similar a la de l'estudi DAPA-HF, tot i que en l'estudi EMPEROR es requerien uns nivells de NT-proPNB més alts. La taxa anual d'aparició de la variable primària combinada va ser en general més alta en l'estudi EMPEROR, cosa que podria reflectir que incloïa una població amb IC més avançada. Els resultats van ser favorables a EMPA respecte a PBO; dels dos components de la variable primària, va haver-hi diferències estadísticament significatives en l'hospitalització per IC però no en la mortalitat CV. A l'annex 2 es resumeixen les principals característiques i els principals resultats de l'estudi EMPEROR.

Quant a la comparació amb altres alternatives terapèutiques, DAPA s'afegiria al tractament optimitzat de la IC tal com s'ha fet a l'assaig i, per tant, no es planteja com a substituta d'altres tractaments actuals. L'últim tractament que s'ha autoritzat per al tractament de la IC és SAC/VAL, d'acord amb l'estudi PARADIGM-HF (vegeu l'annex 2). La reducció de la mortalitat amb SAC/VAL és comparable a la de DAPA, però l'impacte en les hospitalitzacions per IC va ser menor per SAC/VAL. Cal considerar que les petites diferències en les poblacions de pacients incloses als diferents ACA i el diferent disseny (PARADIGM-HF comparava SAL/VAL amb enalapril i no amb PBO) poden fer que la magnitud de l'efecte difereixi d'un estudi a un altre.

Pel que fa a la seguretat, es disposa d'informació àmplia procedent dels estudis de DAPA en DM2, inclòs l'estudi de seguretat CV amb un nombre elevat de pacients (10% amb DM2 i IC) i durant un temps de seguiment de quatre anys. Amb aquest nou estudi en població amb IC no es va identificar cap problema de seguretat nou i el perfil de seguretat no va ser diferent del prèviament descrit per a DAPA en altres poblacions. En el subgrup de pacients amb DM2, es va observar una incidència d'amputacions amb una tendència lleugerament superior entre els pacients tractats amb DAPA respecte a PBO. Aquestes dades no permeten descartar que les amputacions no siguin un efecte de classe, atès que s'ha observat un augment de casos d'amputació de membres inferiors associat al tractament amb altres ISGLT2 a llarg termini en pacients amb DM2.<sup>11</sup>

L'altre problema potencial de seguretat a destacar és la depleció de volum. En l'estudi DAPA-HF es va observar una freqüència lleugerament més alta d'aquests esdeveniments en els pacients tractats amb DAPA, tot i que la diferència respecte a PBO no va ser estadísticament significativa. El risc va ser més alt en pacients d'edat avançada, malaltia renal o tractament amb diürètics o altres antihipertensius. Cal tenir precaució en aquesta població.

## 8. Àrea econòmica

### 8.1. Cost del tractament / Cost incremental

Tot i que el tractament amb DAPA s'afegeix a la resta de tractaments, a la taula 9 es presenta el cost dels diferents grups terapèutics utilitzats en el tractament de la IC crònica amb FEVE reduïda.

Taula 9. Cost de la DAPA i dels seus comparadors

	DAPA*	IECA <sup>‡</sup>	ARA-II <sup>§</sup>	SAC/VAL	BB <sup>§</sup>	ARM <sup>&amp;</sup>
Cost dia (€)	1,68	0,1 - 0,4	0,3 - 1,2	6,4	0,1 - 0,4	0,1 - 1,8
Cost tractament anual (€)	611,9	22 - 131	109 - 423	2.336	40 - 157	18 - 649
Cost incremental anual (€ i %)	REF	+480,9 a +589,9 (+367,1% a +2.681,4%)	+188,9 a +502,9 (+44,6% a +461,4%)	-1.724,1 -73,8%	+454,9 a +571,9 (+289,7% a +1.429,7%)	-37,1 a +593,9 (-5,7% a +3.299,4%)

Preus consultats al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut) el 8 de setembre de 2021.

Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador; signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador

**ARA-II:** antagonista dels receptors de l'angiotensina II; **ARM:** antagonista dels receptors de mineralocorticoides; **BB:** betablocador; **IECA:** inhibidor de l'enzim conversiu de l'angiotensina; **SAC/VAL:** sacubitril/valsartan.

\* Cost calculat a partir del preu actual de la presentació de 10 mg (reducció 2% respecte al preu anterior).

‡ Forquilla de cost calculada a partir del cost de captopril, enalapril, lisinopril i ramipril a les dosis recomanades per a la IC.

§ Forquilla de cost calculada a partir del cost de losartan, valsartan i candesartan a les dosis recomanades per a la IC.

§ Forquilla de cost calculada a partir del cost de bisoprolol i carvedilol a les dosis recomanades per a la IC.

& Forquilla de cost calculada a partir del cost d'espironolactona i eplerenona a les dosis recomanades per a la IC.

### 8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Per al càlcul del nombre de pacients candidats i l'estimació de l'impacte pressupostari s'han tingut en compte les assumpcions següents:

- La població amb IC amb FEVE reduïda i NYHA II-III a Catalunya seria d'uns 35.000 pacients. Les dades considerades han estat: prevalença d'IC en majors de 45 anys del 2,2%, 50% dels pacients amb IC tenen FEVE reduïda i 83% dels pacients amb FEVE reduïda estan en classe NYHA II – III.
- Tot i que amb els criteris d'inclusió de l'assaig clínic de DAPA en IC el perfil de pacients candidats al tractament amb DAPA podria ser molt similar als candidats a SAC/VAL, cal tenir en compte el context clínic actual, i considerar la possibilitat de la prescripció conjunta de SAC/VAL i DAPA.
- Segons les dades disponibles del fitxer de prestacions farmacèutiques del CatSalut, l'any 2020 es van tractar 9.400 pacients amb SAC/VAL, la qual cosa representa un 27% del total de població estimada a Catalunya d'IC amb FEVE reduïda i NYHA II-III.
- Al juliol de 2021, un 10% dels pacients amb prescripció activa de SAC/VAL també té una prescripció activa concomitant de DAPA, dels quals un 57% no té prescrit cap altre antidiabètic i, per tant, assumim que no són pacients diabètics.

A la taula 10 es presenten les estimacions de nombre de pacients segons dos escenaris: l'escenari 1, sense la introducció de DAPA com a tractament de la IC, i l'escenari 2, amb la introducció d'aquesta.

**Taula 10. Estimació del nombre de pacients**

	Any 1				Any 2				Any 3			
	Escenari 1		Escenari 2		Escenari 1		Escenari 2		Escenari 1		Escenari 2	
	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
Estàndard	70	24.500	65	22.750	65	22.750	50	17.500	60	21.000	30	10.500
Estàndard amb SAC/VAL	30	10.500	27	9.450	35	12.250	20	7.000	40	14.000	20	7.000
Estàndard + DAPA	0	0	6	2.100	0	0	23	8.050	0	0	38	13.300
Estàndard amb SAC/VAL + DAPA	0	0	2	700	0	0	7	2.450	0	0	12	4.200
Total	100	35.000	100	35.000	100	35.000	100	35.000	100	35.000	100	35.000

**DAPA:** dapagliflozina; **SAC/VAL:** sacubitril/valsartan.

Es considera teràpia estàndard el tractament amb inhibidors del sistema renina-angiotensina (IECA o ARA-II o SAC/VAL [en aquest últim cas s'especifica]) més un betablocador més un antagonista de l'aldosterona. No s'ha tingut en compte el percentatge de pacients que presenten intolerància o contraindicació al betablocador o a l'antagonista de l'aldosterona. Tampoc s'ha tingut en compte l'impacte de l'entrada d'EMPA.

Per estimar els costos del tractament per any s'han assumit els costos de tractament següents:

- Teràpia estàndard → 0,4 € (cost diari aproximat IECA o ARA-II) + 0,5 € (cost diari aproximat ARM) + 0,2 € (cost diari aproximat BB) → 1,1 € → 401,5 € anuals.
- Teràpia estàndard amb SAC/VAL → 6,4 € (cost diari SAC/VAL) + 0,5 € (cost diari aproximat ARM) + 0,2 € (cost diari aproximat BB) → 7,1 € → 2.591,5 € anuals.
- Teràpia estàndard més dapagliflozina → 0,4 € (cost diari aproximat IECA o ARA-II) + 0,5 € (cost diari aproximat ARM) + 0,2 € (cost diari aproximat BB) + 1,68 € (cost diari dapagliflozina) → 2,78 € → 1.014,7 € anuals.
- Teràpia estàndard amb SAC/VAL més dapagliflozina → 6,4 € (cost diari SAC/VAL) + 0,5 € (cost diari aproximat d'ARM) + 0,2 € (cost diari aproximat BB) + 1,68 € (cost diari dapagliflozina) → 8,78 € → 3.204,7 € anuals.

**Taula 12. Impacte pressupostari de DAPA en IC**

	Any 1		Any 2		Any 3	
	Escenari 1	Escenari 2	Escenari 1	Escenari 2	Escenari 1	Escenari 2
Estàndard	9.836.750 €	9.134.125 €	9.134.125 €	7.026.250 €	8.431.500 €	4.215.750 €
Estàndard amb SAC/VAL	27.210.750 €	24.489.675 €	31.745.875 €	18.140.500 €	36.281.000 €	18.140.500 €
Estàndard + DAPA		2.130.870 €		8.168.335 €		13.495.510 €
Estàndard amb SAC/VAL + DAPA		2.243.290 €		7.851.515 €		13.459.740 €
Total	37.047.500 €	37.997.960 €	40.880.000 €	41.186.600 €	44.712.500 €	49.311.500 €
Impacte	<b>+ 950.460 €</b>		<b>+ 306.600 €</b>		<b>+ 4.599.000 €</b>	

**DAPA:** dapagliflozina; **SAC/VAL:** sacubitril/valsartan.

## **Annex 1. Avaluació de fonts secundàries**

### **Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions**

#### **Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la insuficiència cardíaca crònica. AQUAS. 2013 (document de consens)<sup>8</sup>**

- Els objectius del tractament de la IC són augmentar la supervivència, millorar els símptomes, millorar la qualitat de vida i disminuir els ingressos hospitalaris.
- El tractament és seqüencial segons la classe funcional NYHA.
- Els IECA, els BB i els antagonistes de l'aldosterona augmenten la supervivència i redueixen les hospitalitzacions per IC, així com els símptomes de la malaltia.
- NYHA I: iniciar tractament amb IECA en tots els pacients (ARA-II si hi ha intolerància a IECA; hidralazina + dinitrat d'isosorbida si hi ha intolerància o contraindicació a IECA i ARA-II).
- NYHA II: afegir al tractament anterior un BB en pacients NYHA II-IV clínicament estables fins a la dosi màxima tolerada. El tractament amb BB pot titular-se a la vegada que els IECA, si el clínic ho considera necessari.
- NYHA III-IV: afegir-hi un antagonista de l'aldosterona en pacients amb símptomes moderats a greus (NYHA III-IV) tot i el tractament previ.
- S'ha d'afegir diürètic en tots els pacients amb símptomes de congestió i retenció hidrosalina.
- La ivabradina es pot afegir, llevat de contraindicació, en pacients amb ritme sinusal i NYHA II-IV, freqüència cardíaca  $\geq 75$  bpm, FEVE  $\leq 35\%$  amb ingressos previs per IC i simptomàtics, malgrat els esforços per arribar a la dosi màxima tolerada de BB.
- L'espironolactona és l'antagonista de l'aldosterona d'elecció en tots els pacients amb NYHA III-IV. L'ús d'eplerenona s'ha de reservar només per a pacients amb IC NYHA II simptomàtica, tot i el tractament estàndard i FEVE  $\leq 30\%$ .
- Tots els tractaments han d'iniciar-se a la dosi mínima i ajustar-se gradualment (cada 2-4 setmanes) fins a la dosi màxima tolerada o la dosi màxima diària. Els efectes adversos dels tractaments poden ser freqüents, però es poden controlar si es prenen les mesures adequades. En alguns casos, no obstant això, poden ser motiu de suspensió del tractament.

*No inclou recomanacions específiques sobre l'ús de DAPA o altres ISGLT2 perquè l'elaboració de la guia és anterior als estudis dels ISGLT2 en IC.*

#### **Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. ESC 2021<sup>3</sup>**

- En pacients amb IC amb FEVE reduïda, es recomana la teràpia triple amb IECA (o SAC/VAL) + BB + ARM, tret que no es toleri o estigui contraindicada. Quan no es toleri el tractament amb IECA o SAC/VAL, l'alternativa recomanada són els ARA-II.
- Tret que estigui contraindicat o no es toleri, es recomana tractar amb DAPA o EMPA a tots els pacients amb IC amb FEVE reduïda, afegits al tractament amb IECA o SAC/VAL + BB + ARM, independentment de si tenen diabetis o no.
- En pacients amb signes i/o símptomes de congestió es recomana el tractament amb diürètics per alleujar els símptomes, millorar la capacitat d'exercici i reduir les hospitalitzacions per IC.

- En pacients que persisteixen simptomàtics, amb una FEVE  $\leq 35\%$ , ritme sinusal i amb freqüència cardíaca  $\geq 70$  bpm, es pot considerar afegir ivabradina. També es pot considerar en aquells pacients que persisteixen simptomàtics, amb una FEVE  $\leq 35\%$ , ritme sinusal i amb freqüència cardíaca  $\geq 70$  bpm en els quals no es toleren els BB o estan contraindicats, juntament amb el tractament amb IECA o SAC/VAL + ARM.
- En pacients amb NYHA II-IV que han patit un empitjorament de la IC malgrat el tractament amb IECA o SAC/VAL + BB + ARM es pot considerar l'ús de vericiguat.
- Es pot considerar l'ús d'hidralazina i dinitrat d'isosorbida en:
  - Pacients de raça negra amb FEVE  $\leq 35\%$  o amb FEVE  $< 45\%$  combinat amb una dilatació del ventricle esquerre i NYHA III-IV, malgrat el tractament amb IECA o SAC/VAL + BB + ARM.
  - Pacients que no toleren el tractament ni amb IECA, ni amb SAC/VAL, ni amb ARA-II.

**NICE Guideline NG106: Chronic heart failure in adults: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2018<sup>16</sup>**

- El tractament de primera línia són els IECA. Els ARA-II són una alternativa quan l'IECA no es tolera. Si no es toleren cap dels dos, l'alternativa és la hidralazina amb nitrats.
- Els BB es consideren també tractament de primera línia i s'han d'introduir de forma esglaonada.
- Els ARM s'han d'afegir al tractament anterior si el pacient segueix simptomàtic.
- La ivabradina es recomana en pacients estables amb ritme sinusal i amb freqüència cardíaca  $\geq 75$  bpm.
- El SAC/VAL es recomana com a una opció només en pacients NYHA II-IV, amb FEVE  $\leq 35\%$  i que ja estiguin en tractament amb dosi estable de IECA o ARA-II.

*No inclou recomanacions específiques sobre l'ús de DAPA o altres ISGLT2 perquè l'elaboració de la guia és anterior als estudis dels ISGLT2 en IC.*

**2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction<sup>17</sup>**

- L'estratègia d'inhibició del sistema renina-angiotensina amb SAC/VAL (d'elecció) + IECA o ARA-II + BB + diürètics (en cas de ser necessaris) es recomana per a pacients amb IC crònica amb FEVE reduïda que tenen malaltia cardíaca estructural amb antecedents de símptomes o simptomàtics per tal de reduir la morbiditat i la mortalitat.
- SAC/VAL no s'ha d'administrar conjuntament amb IECA o ARA-II ni en pacients amb antecedents d'angioedema.
- En pacients NYHA II-IV i una TFG  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o nivells de potassi  $\leq 5$  mEq/L es recomana afegir-hi un ARM.
- En pacients NYHA II-IV i una TFG  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> per a DAPA o TFG  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> per EMPA es recomana afegir-hi un ISGLT2.
- En pacients NYHA II-IV i sobrecàrrega de volum persistent es recomana afegir-hi un diürètic.

- En pacients NYHA III-IV de raça negra que persisteixen simptomàtics, tot i el tractament amb SAC/VAL + BB + ARN + ISGLT2 es recomana afegir-hi la combinació d'hidralazina i dinitrat d'isosorbida.
- En pacients NYHA II-III amb ritme sinusal i amb freqüència cardíaca en repòs  $\geq 70$  bpm tractats amb dosis màximes tolerades de BB es recomana afegir-hi ivabradina.

## Avaluacions d'altres organismes

Taula 13. Recomanacions d'altres organismes sobre DAPA en el tractament de la IC amb FEVE reduïda

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <sup>18</sup>	Anglaterra	24.02.2021 Recomana l'ús de DAPA en IC amb FEVE reduïda, només com a tractament afegit al tractament estàndard de la IC optimitzat, ja sigui basat en IECA, ARA-II o SAC/VAL amb BB i amb ARM si es toleren. Recomana que el tractament s'iniciï per part d'especialistes.
Scottish Medicines Consortium (SMC) <sup>19</sup>	Escòcia	05.03.2021 Recomana l'ús en pacients amb IC amb FEVE reduïda en pacients adults.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) <sup>20</sup>	Canadà	06.01.2021 Recomanat com a adjuvant al tractament estàndard només en adults amb IC amb FEVE reduïda NYHA II i III. Com a tractament estàndard considera BB, IECA, ARA-II i ARM.
Haute Autorité de Santé (HAS) <sup>21</sup>	França	24.03.2021 Recomanat com a tractament adjuvant al tractament estàndard optimitzat per als pacients amb IC amb FEVE $\leq 40\%$ que estan simptomàtics (NYHA II-IV) tot i el tractament. Es considera que l'optimització del tractament implica haver utilitzat els tractaments recomanats a les guies a les dosis màximes tolerades, incloent-hi el SAC/VAL.

## Informe de posicionament terapèutic

Informe de posicionamiento terapéutico de dapagliflozina (Edistride®, Forxiga®) en insuficiència cardíaca con fracción de eyección reducida- *En elaboració.*

## Annex 2. Informació sobre els comparadors

Taula 14. Característiques i resultats dels estudis amb altres fàrmacs utilitzats en la IC amb FEVE reduïda

Estudi	EMPEROR <sup>22</sup>	PARADIGM-HF <sup>23</sup>
<b>Disseny</b>	ACA cegament doble Assignació 1:1 Estratificació per regió geogràfica, presència de DM2, TFGc (punt de tall 60)	ACA 2 períodes consecutius cegament simple en el qual tots els pacients van rebre enalapril en el primer i sacubitril/valsartan en el segon Període tractament cegament doble fins a aparició del nombre d'esdeveniments necessari
<b>Població*</b>	Edat: 67,2 - 66,5 anys Dones: 23,5 - 24,4% PAS: 122,6 - 121,4 mmHg FC: 71 - 71,5 bpm FEVE: 27,7 - 27,2 % NYHA: I: 0% <b>II: 75,1 – 75%</b> III: 24,4% IV: 0,5 - 0,6% Tractaments en el moment de l'assignació aleatòria: IECA/ARA-II: 70,5 - 68,9% Sacubitril/valsartan: 18,3 - 20,7% BB: 94,7% ARM: 70,1 - 72,6%	Edat: 63,8 anys Dones: 21,0% - 22,6% PAS: 122 - 121 mmHg FC: 72 - 73 bpm FEVE: 29,6 - 29,4 % NYHA: I: 4,3 - 5,0% <b>II: 71,6 - 69,3%</b> III: 23,1 - 24,9% IV: 0,2 - 0,1% Tractaments previs: IECA: 78 - 77,5% ARA-II: 22,2 - 22,9% Tractaments en el moment de l'assignació aleatòria: BB: 93,1 - 92,9% ARM: 54,2 – 57% Diürètics: 80,3 - 80,1% Digoxina: 29,2 - 31,2%
<b>Variables</b>	<u>Variable primària</u> Variable composta d'hospitalització per IC o mort per causa cardiovascular (temps fins a l'aparició de l'esdeveniment)  <u>Variables secundàries jerarquizades:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hospitalitzacions per IC (incloent-hi tots els esdeveniments d'un mateix pacient)</li> <li>Taxa de declivi de la TFGc durant el període de tractament cegament doble</li> </ul> <p>Per al càlcul de la grandària de la mostra es va estimar que el grup PBO tindria una taxa anual d'aparició de la variable primària composta d'un 15%. S'espera que amb l'empaglifozina hi haurà un 20% de reducció en la taxa anual d'esdeveniments de la variable principal.</p>	<u>Variable primària</u> Temps fins a mort per causa CV o primera hospitalització per IC  <u>Variables secundàries:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mort per totes les causes</li> <li>Canvi des de basal als 8 mesos en el KCCQ</li> <li>Temps fins a aparició de FA</li> <li>Temps fins a deteriorament de la funció renal</li> </ul> <p>Per al càlcul de la grandària de la mostra es va estimar que el grup PBO tindria una taxa anual d'aparició de la variable primària composta d'un 14,5% i de mort per causa CV d'un 7%. S'espera un 15% de reducció en la taxa anual d'esdeveniments de la variable principal.</p>



*Dapagliflozina per al tractament de la insuficiència cardíaca crònica amb fracció d'ejecció reduïda  
Programa d'harmonització farmacoterapèutica. CatSalut*

<b>Estudi</b>	<b>EMPEROR<sup>22</sup></b>	<b>PARADIGM-HF<sup>23</sup></b>
<b>Tractaments</b>	<p><b>Empagliflozina</b> 10 mg/dia (n = 1.863)  <b>Placebo</b> (n = 1.867)                      Afegits al tractament de base del pacient. Els tractaments de base es podien ajustar segons les necessitats</p>	<p>Període 1: tractament cegament simple amb enalapril 10 mg dos cops al dia durant 2 setmanes                      Període 2: tractament cegament simple amb sacubitril/valsartan 100 mg dos cops al dia, incrementat a 200 mg dos cops al dia durant 4-6 setmanes</p> <p>Període cegament doble, assignació aleatòria (1:1) a:  <b>enalapril</b> 10 mg dos cops al dia (n = 4.212)  <b>sacubitril/valsartan</b> 200 mg dos cops al dia (n = 4.187)</p> <p>La dosi es podia reduir en els pacients amb efectes adversos inacceptables</p>
<b>Resultats*</b>	<p><b>Mort per causa CV o hospitalització per IC (taxa anual)</b>  <b>15,8% vs. 21,0%</b>  <b>HR: 0,75 (IC 95%: 0,65 a 0,86)</b></p> <p>Mort per causa CV (taxa anual):                      7,6% vs. 8,1%                      HR: 0,92 (IC 95%: 0,75 a 1,12)</p> <p>Hospitalització per IC (taxa anual)                      10,7% vs. 15,5%                      HR: 0,69 (IC 95%: 0,59 a 0,81)</p>	<p><b>Mort per causa CV o hospitalització per IC (taxa anual)</b>  <b>10,48% vs. 13,15%</b>  <b>HR: 0,80 (IC 95%: 0,73 a 0,87)</b></p> <p>Mort per causa CV (taxa anual):                      5,99 % vs. 7,50%                      HR: 0,80 (IC 95%: 0,71 a 0,89)</p> <p>Hospitalització IC (taxa anual):                      6,16% vs. 7,75%                      HR: 0,79 (IC 95%: 0,79 a 0,89)</p> <p><b>Mort totes les causes (taxa anual):</b>  <b>7,64% vs. 9,04%</b>  <b>HR: 0,84 (IC 95%: 0,76 a 0,93)</b></p>

\* Els percentatges es donen del tractament actiu vs. PBO.

**ACA:** assaig clínic aleatoritzat; **ARM:** antagonista dels receptors mineralocorticoides; **ARA-II:** antagonista del receptor de l'angiotensina II; **BB:** betabloccador; **bpm:** batecs per minut; **CV:** cardiovascular; **DM2:** diabetis *mellitus* tipus 2; **FA:** fibril·lació auricular; **FC:** freqüència cardíaca; **FEVE:** fracció d'ejecció del ventricle esquerre; **HR:** quocient de riscos instantanis (*hazard ratio*); **IC:** insuficiència cardíaca; **IC 95%:** interval de confiança del 95%; **IECA:** inhibidor de l'enzim conversiu de l'angiotensina; **KCCQ:** Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; **NYHA:** New York Heart Association; **PAS:** pressió arterial sistòlica.

## Bibliografia

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021 [Internet]. [consulta: 1 setembre 2021]. Disponible a: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehab368/6358045>
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-2200m.
4. Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Palacios B, Varela L, Delgado JF. Epidemiology and treatment of heart failure in Spain: the HF-PATHWAYS study. *Rev Esp Cardiol*. 2020.
5. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3:7-11.
6. Braunschweig F, Cowie MR, Auricchio A. What are the costs of heart failure? *Europace*. 2011;13:13-7.
7. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15:808-17.
8. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la insuficiència cardíaca crònica. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013. (Programa d'harmonització farmacoterapèutica [Internet]. [consulta: 7 desembre 2020]. Disponible a: [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/pautes/insuficiencia-cardiaca/pautes\\_insuficiencia\\_cardiaca\\_phfapc.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/pautes/insuficiencia-cardiaca/pautes_insuficiencia_cardiaca_phfapc.pdf)
9. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016.
10. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-57.
11. Fitxa tècnica d'Edistride® (dapagliflozina). AstraZeneca AB. Amsterdam (The Netherlands). European Medicines Agency (EMA); 2020 [Internet]. [consulta: 7 desembre 2020]. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151052007/FT\\_1151052007.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151052007/FT_1151052007.html)
12. Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, Mullens W, Ferrari R, Thum T, et al. Sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1495-503.
13. Food and Drug Administration (FDA). Full prescribing information FARXIGA® (dapagliflozin) [Internet]. 2020 [consulta: 9 desembre 2020]. Disponible a: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/202293s020lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/202293s020lbl.pdf)
14. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.

15. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Extension of indication variation assessment report. Forxiga® (dapagliflozin). EMA/574301/2020. Amsterdam (Països Baixos): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [consulta: 9 desembre 2020]. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-2322-ws-1737-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-2322-ws-1737-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
16. National Institute for health and Care Excellence (NICE). Chronic heart failure in adults: diagnosis and management [NG106] [Internet]. [consulta: 7 desembre 2020]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng106/resources/chronic-heart-failure-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-66141541311685>
17. Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:772-810.
18. National Institute for Health and Care Excellence. Dapagliflozin for treating heart failure with reduced ejection fraction [ID1656] [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence. 2021. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta679>
19. Scottish medicines Consortium. Dapagliflozin 10mg film-coated tablets (Forxiga®) [Internet]. [consulta: 12 juliol 2021]. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dapagliflozin-forxiga-full-smc2322/>
20. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Dapagliflozin (Forxiga) [Internet]. 2021 [consulta: 12 juliol 2021]. Disponible a: <https://cadth.ca/dapagliflozin-1>
21. Haute Autorité Santé. Commission de la Transparence. Dapagliflozine (Forxiga) [Internet]. 2021 [consulta: 12 juliol 2021]. Disponible a: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3263915/en/forxiga-dapagliflozine-propanediol-monohydrate](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3263915/en/forxiga-dapagliflozine-propanediol-monohydrate)
22. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413-24.
23. McMurray JJ V, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004.