

Empagliflozina 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

1 de març de 2023

Versió v01

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: Albert Boada, 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 Madrideo, 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) i Sònia Mirabet (Servei de Cardiologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Agnès Montoya, Roser Vives, Guillem Saborit 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.

Sugerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Empagliflozina 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; 2023.**

Alguns drets reservats

© 2023, 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

Paraules claus:

Empagliflozina; ISGLT2; Insuficiència cardíaca crònica; Fracció ejecció reduïda.

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.....	5
2.1. Descripció del problema de salut.....	5
2.2. Tractament de la malaltia	5
3. Àrea descriptiva del medicament.....	6
3.1. Mecanisme d'acció.....	7
3.2. Indicacions i data d'autorització.....	7
3.3. Posologia i forma d'administració	7
3.4. Utilització en poblacions especials	7
3.5. Dades farmacocinètiques	8
4. Evidència disponible.....	8
5. Avaluació de l'eficàcia	8
5.1. Assaigs clínics.....	8
6. Avaluació de la seguretat	13
6.1. Esdeveniments adversos (EA)	13
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	16
6.3. Pla de gestió de riscos	18
7. Validesa interna i aplicabilitat	18
8. Àrea econòmica	20
8.1. Cost del tractament / cost incremental	20
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari	20
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	24
Annex 2. Informació sobre els comparadors.....	27
Bibliografia	30

1. Punts clau

- Empagliflozina (EMPA) és un inhibidor del cotransportador sodi-glucosa tipus 2 (ISGLT2) comercialitzat actualment per al tractament de la diabetis mellitus tipus 2 (DM2). És el segon fàrmac del grup terapèutic que ha estat autoritzat per al tractament de la insuficiència cardíaca (IC) crònica amb fracció d'ejecció del ventricle esquerre (FEVE) reduïda.
- L'evidència d'EMPA en la IC amb FEVE reduïda prové d'un assaig clínic aleatoritzat (EMPEROR-Reduced) amb cegament doble en el qual es va avaluar l'eficàcia d'EMPA respecte a placebo (PBO), ambdós afegits al tractament estàndard, en la reducció de la incidència d'una variable combinada de mort cardiovascular (CV) o hospitalització per IC. L'estudi va tenir una durada de 16 mesos.
- Els pacients inclosos a l'estudi van ser majoritàriament homes, amb classe funcional NYHA II, FEVE mitjana del 27%, nivells d'NT-proBNB alts (mediana \approx 1.900 pg/mL) i tractats amb diürètics (95%), inhibidors del sistema renina-angiotensina (88%; 19% amb sacubitril/valsartan), betablocadors (95%) i antagonistes dels receptors de mineralocorticoides (71%). Aproximadament el 50% 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 (21,0% en el grup PBO i 15,8% en el grup d'EMPA), la qual cosa representa una reducció relativa del 25% del risc d'hospitalització per IC o mort per causa CV amb un NNT anual de 19.
- La taxa anual d'hospitalitzacions per IC va ser del 15,5% per a PBO i del 10,7% per a EMPA i la taxa de mortalitat per causa CV d'un 8,1% per a PBO i d'un 7,6% per a EMPA. La diferència únicament va ser estadísticament significativa per a la variable d'hospitalitzacions per IC, 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 (hipotensió, deshidratació i hipovolèmia) (9,9%-10,6%), les infeccions del tracte urinari (4,5%-4,9%) i les infeccions genitals (0,6%-1,7%).
- Les dades en pacients d'edat avançada són limitades (edat mitjana a l'assaig de 66,8 anys, 26,8% dels pacients \geq 75 anys). 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 d'EMPA és comparable al de dapagliflozina, inferior al de sacubitril/valsartan (-72%) i superior al dels inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina (IECA) (+343% a 2.538%), els antagonistes del receptor de l'angiotensina II (ARA-II) (+37% a +432%), els betablocadors (BB) (+270% a +1.351%) i l'espironolactona (-11% a +3.124%). Per a més detalls sobre l'anàlisi dels aspectes farmacoeconòmics, es pot consultar l'apartat 8 de l'informe.
- El finançament d'EMPA per al tractament de la IC amb FEVE reduïda en el Sistema Nacional de Salut està restringit per pacients adults amb FEVE \leq 40% i nivells plasmàtics elevats de NT-proBNP, no controlats amb les teràpies actuals recomanades per a IC amb FEVE reduïda (IECA o ARA-II o sacubitril/valsartan en combinació amb BB i un antagonista dels receptors de mineralocorticoides), excepte si hi ha intolerància o contraindicació als mateixos.

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.¹

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 inferior al 40%. Aquesta representa aproximadament un 40% del total de casos d'IC en el nostre entorn. La causa principal de la IC amb FEVE reduïda 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.² La identificació de la causa subjacent ha de ser part del diagnòstic ja que condiciona el pronòstic i el tractament.¹

A Europa, aproximadament el 5% de tots els ingressos hospitalaris són deguts a la IC.³ 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.⁴ En un estudi realitzat en l'àmbit europeu 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.⁵ Es preveu que la prevalença augmenti degut a l'envelliment de la població i a la millora en els tractaments.⁶

La IC és una malaltia crònica amb un gran impacte en la morbiditat i mortalitat, així com en el consum de recursos sanitaris.³ A Europa, aproximadament el 5% de tots els ingressos hospitalaris són deguts a la IC³ i s'ha estimat que els pacients diagnosticats d'IC ingressen una mitjana d'una vegada a l'any.¹ Pel que fa a la mortalitat, en un estudi realitzat en l'àmbit europeu 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.⁵ Als cinc anys del diagnòstic s'ha reportat una mortalitat al voltant del 65%.¹

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.¹

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.^{1,7,8}

La modulació del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) i del sistema simpàtic amb un inhibidor de l'enzim conversiu de l'angiotensina (IECA) (o un antagonista del receptor de l'angiotensina II [ARA-II] en cas d'intolerància a IECA o un inhibidor de la neprililina i del receptor de l'angiotensina II [INRA] en cas de persistència dels símptomes tot i tractament amb aquests), un betabloccador (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 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 en 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.^{1,8}

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 morbiditat, una metaanàlisi (MA) va mostrar que disminueixen la morbiditat en comparació amb placebo (PBO).^{1,9} L'ús de la combinació d'hidralazina i dinitrat d'isosorbida en pacients que no poden rebre IECA o ARA-II o la digoxina en pacients en ritme sinusal simptomàtics, malgrat el tractament amb IECA o ARA-II, BB i ARM, són recomanacions que se sustenten en una evidència molt dèbil.¹ El tractament amb dispositius cardíacs, com els cardioversors implantables o la teràpia de resincronització cardíaca, s'ha de considerar en pacients seleccionats.¹

Empagliflozina (EMPA) és un inhibidor del cotransportador sodi-glucosa tipus 2 (SGLT2) que incrementa l'excreció renal de glucosa. EMPA està autoritzada des de l'any 2014 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 (EMPA-REG OUTCOME),¹⁰ realitzat en pacients amb DM2 i malaltia cardiovascular (CV) establerta, es va demostrar la no inferioritat i la superioritat estadística d'EMPA davant de PBO en la variable combinada de mort CV, infart de miocardi no mortal i ictus no mortal, i l'anàlisi de les variables secundàries va demostrar que EMPA era superior a PBO en les hospitalitzacions per IC. Aquestes observacions, conjuntament amb els resultats d'altres estudis de fàrmacs de la mateixa família, van generar la hipòtesi que EMPA podria tenir un paper beneficiós en la IC independentment del control glucèmic i es va posar en marxa el programa de desenvolupament clínic d'EMPA en IC. A més d'EMPA, també es disposa de [dapagliflozina](#) (DAPA), autoritzada per a la mateixa indicació, i finançada en el Sistema Nacional de Salut des de setembre de 2021.

Les guies de pràctica clínica més recents ja consideren els SGLT2, 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).¹

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques de l'EMPA

Laboratori	Boehringer Ingelheim International GmbH
Presentacions	Jardiance® 10 mg, comprimits recoberts
Excipients de declaració obligatòria	Lactosa monohidrat, croscarmel·losa de sodi
Codi ATC	A10BK03
Procediment d'autorització	Centralitzat
Data de comercialització	DM2: 01.04.2015 IC: 01.03.2023
Condicions de dispensació	Medicament amb recepta mèdica. Aportació reduïda. Indicació finançada restringida a pacients amb IC amb FEVE $\leq 40\%$ i nivells plasmàtics de NT-proBNP elevats, no controlats amb les teràpies actuals recomanades per a la IC amb FEVE reduïda (IECA o ARA-II o sacubitril/valsartan, en combinació amb BB i un ARM); tret d'intolerància o contraindicació als mateixos.

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

3.1. Mecanisme d'acció

EMPA 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. EMPA 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 per al qual els ISGLT2 exerceixen la seva acció en la IC no és del tot conegut.¹²

3.2. Indicacions i data d'autorització

EMA/AEMPS (17.06.2021):¹¹

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

FDA (18.08.2021):¹³

Indicat per reduir el risc de mort CV i hospitalització per insuficiència cardíaca en adults amb insuficiència cardíaca i fracció d'ejecció reduïda.*

*Posteriorment (2022) es va autoritzar per al tractament de la IC crònica simptomàtica, independentment de la FEVE.

3.3. Posologia i forma d'administració

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

Quan l'EMPA 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 especials¹¹

Pacients d'edat avançada	No es recomana ajustar la dosi en funció de l'edat.
Pediatria	No s'ha establert la seguretat i l'eficàcia en menors de 18 anys.
Insuficiència renal (IR)	No està indicat ajustar la dosi segons la funció renal. L'experiència amb EMPA en el tractament de la IC en pacients amb IR greu (TFGe < 20 mL/min /1,73 m ² o que requereixen diàlisi) és limitada, i no es recomana el seu ús. L'eficàcia glucèmica de l'EMPA depèn de la funció renal, de manera que es redueix en IR moderada i és probablement inexistent en IR greu.
Insuficiència hepàtica (IH)	No és necessari ajustar la dosi en pacients amb IH lleu-moderada. En IH greu, l'experiència és limitada, i no es recomana el seu ús.
Embaràs i lactància	No hi ha dades en embarassades. Els estudis en animals indiquen que EMPA travessa la placenta durant l'última fase de la gestació en un grau molt limitat, però no s'observen efectes perjudicials en el desenvolupament embrionari. És preferible no utilitzar EMPA en dones embarassades. EMPA no s'ha d'utilitzar durant la lactància.

EMPA: empagliflozina; IC: insuficiència cardíaca; TFGe: taxa de filtrat glomerular estimada.

3.5. Dades farmacocinètiques

Després de l'administració per via oral en dejuni, les concentracions màximes s'assoleixen al cap d'una hora i mitja. S'uneix a proteïnes plasmàtiques en un 86% i el volum de distribució és de 73,8 litres. La principal via metabòlica és la glucuronidació i l'exposició sistèmica dels principals metabòlits és inferior al 10%. La semivida d'eliminació és de 12,4 hores i l'aclariment de 10,6 L/hora. L'eliminació es produeix principalment per via urinària i, en menor proporció, a través de la femta.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a finals de juliol de 2021. L'evidència disponible sobre l'eficàcia i la seguretat d'EMPA 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'hospitalització per IC o mort CV.¹⁴ Les característiques principals de l'ACA pivot es descriuen a la taula 3.

En l'informe no s'inclouen anàlisis *post hoc* o metaanàlisis no independents, ni tampoc aquelles metaanàlisis de les quals es considera que no aporten informació addicional a la ja recollida.

A l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR¹⁵ 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 EMPEROR-Reduced

Taula 3. Característiques principals de l'estudi EMPEROR-Reduced

Disseny
<ul style="list-style-type: none"> – ACA, MC, CD, assignació 1:1 – Aleatorització estratificada segons la regió geogràfica, la presència de diabetis <i>mellitus</i> i la TFGe (< 60 o ≥ 60 mL/min/1,73 m²) – Període de cribratge de 4-28 dies – Durada del període de tractament: estudi guiat per esdeveniments (N estimada 2.850*), previst 18 mesos
<p>* Es preveia l'opció d'augmentar la inclusió a 4.000 pacients si l'acumulació dels esdeveniments de la variable primària era més lenta del que s'esperava. En conseqüència, el nombre de pacients aleatoritzats es va augmentar a 3.600 prèviament a l'anàlisi intermèdia d'eficàcia realitzada quan s'havien inclòs 500 pacients.</p>

Població

- ≥ 18 anys
- FEVE $\leq 40\%$
- NYHA II, III o IV
- Nivells d'NT-proPNB:
 - FEVE $\leq 40\%$ i el pacient havia estat hospitalitzat per IC en els darrers mesos: ≥ 600 pg/mL en pacients sense FA i ≥ 1.200 pg/mL en pacients amb FA
 - FEVE $\geq 36\%$ a $\leq 40\%$: ≥ 2.500 pg/mL en pacients sense FA i ≥ 5.000 pg/mL en pacients amb FA
 - FEVE de 31% a 35% : ≥ 1.000 pg/mL en pacients sense FA i ≥ 2.000 pg/mL en pacients amb FA
 - FEVE $\leq 30\%$: ≥ 600 pg/mL en pacients sense FA i ≥ 1.200 pg/mL en pacients amb FA
- Tractament de la IC estàndard segons les guies de pràctica clínica:
 - Dispositius: desfibril·lador – cardioversor implantable, teràpia de resincronització cardíaca
 - Fàrmacs: IECA, ARA-II o SAC/VAL + BB \pm ARM \pm ivabradina \pm diürètics
- Es van excloure pacients amb infart de miocardi, cirurgia de *bypass* de l'artèria coronària o altres cirurgies CV majors, ictus o atac isquèmic transitori en els darrers 90 dies; Hb < 9 g/dL; pacients receptors de trasplantament de cor; pacients amb IC descompensada; PAS ≥ 180 mmHg, símptomes d'hipotensió o PAS < 100 mmHg; malaltia hepàtica; TFG_e < 20 mL/min/1,73 m² o que requerissin diàlisi; malaltia pulmonar crònica que requerís oxigen domiciliari, teràpia oral amb corticoides o hospitalització per exacerbació en un termini de 12 mesos; hipertensió arterial pulmonar primària; FA o *flutter* auricular amb una freqüència cardíaca en repòs > 110 bpm; antecedents de cetoacidosi; ús actual o previ d'un ISGLT2 i les dones embarassades, lactants o que tenien previst quedar-se embarassades.

Grups de tractament

- EMPA 10 mg/dia
 - PBO
- Ambdós tractaments s'afegien al tractament de la IC que ja duia el pacient.

VariablesPrincipal

- Temps fins a l'aparició de:
 - Hospitalització per IC o
 - Mort per causa CV

Secundàries clau

- Nombre total d'episodis d'hospitalització per IC (inclou primer episodi i episodis successius)
- Taxa de declivi de la TFG_e durant el període de CD

Altres variables secundàries

- Temps fins a l'empitjorament de la funció renal que va incloure:
 - diàlisi crònica
 - trasplantament renal
 - reducció sostinguda de $\geq 40\%$ en la TFG_e
 - TFG_e sostinguda de < 15 mL/min/1,73 m² en pacients amb una TFG_e basal de ≥ 30 mL/min/1,73 m² o TFG_e sostinguda de < 10 mL/min/1,73 m² en pacients amb una TFG_e basal de < 30 mL/min/1,73 m²
- Canvis des de la puntuació basal a les 52 setmanes 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)
- Nombre d'hospitalitzacions per qualsevol causa (inclou primer episodi i episodis successius)
- Temps fins a l'aparició de: mort per qualsevol causa

Temps fins a l'aparició de: diabetis (definit com HbA1c $\geq 6,5\%$ o diagnosticada per investigador/a) en pacients amb prediabetis (definit com a pacients sense antecedents de diabetis, sense HbA1c $\geq 6,5\%$ i una HbA1c pretractament de $\geq 5,7\%$ i $< 6,5\%$).

ARA-II: antagonista del receptor d'angiotensina II; **ARM:** antagonista dels receptors de mineralocorticoides; **ACA:** assaig clínic aleatoritzat; **BB:** betablocadors; **bpm:** batecs per minut; **CD:** cegament doble; **CV:** cardiovascular; **EMPA:** empagliflozina; **FA:** fibril·lació auricular; **FEVE:** fracció d'ejecció del ventricle esquerre; **Hb:** hemoglobina; **Hb1Ac:** hemoglobina glicosilada; **IC:** insuficiència cardíaca; **IECA:** inhibidor de l'enzim conversiu de l'angiotensina; **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; **TFGe:** taxa de filtrat glomerular estimada.

L'anàlisi de la variable principal i les secundàries clau es va fer segons una jerarquitització preespecificada amb l'ordre de les variables de la taula 3, mentre que la resta de variables no van formar 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 EMPEROR-Reduced va incloure pacients amb IC amb FEVE reduïda, classe funcional NYHA II-IV i nivells d'NT-proPNB elevats. Els pacients havien de dur tractament estàndard per a la IC estable en les darreres quatre setmanes. Es van excloure pacients amb malaltia renal greu, hipotensió o tractament previ amb ISGLT2, entre d'altres (vegeu la taula 3). 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 EMPEROR-Reduced

	EMPA N = 1.863	PBO N = 1.867
Dones, n (%)	437 (23,5)	456 (24,4)
Raça, n (%)		
Blanca	1325 (71,1)	1304 (69,8)
Negra / afroamericana	123 (6,6)	134 (7,2)
Asiàtica	337 (18,1)	335 (17,9)
Altres / desconeguda	51 (2,7)	63 (3,4)
NYHA, n (%)		
II	1.399 (75,1)	1.401 (75,0)
III	455 (24,4)	455 (24,4)
IV	9 (0,5)	11 (0,6)
Diabetis mellitus*, n (%)	927 (49,8)	929 (49,8)
Edat (anys), mitjana (DE)	67,2 (10,8)	66,5 (11,2)
Freqüència cardíaca (bpm), mitjana (DE)	71,0 (11,7)	71,5 (11,8)
FEVE (%), mitjana (DE)	27,7 (6,0)	27,2 (6,1)
IMC (kg/m²), mitjana (DE)	28,0 (5,5)	27,8 (5,3)
TFGe (mL/min/1,73 m²), mitjana (DE)	61,8 (21,7)	62,2 (21,5)
NT-proPNB (pg/mL), mediana (RIQ)	1.887 (1.077 – 3.429)	1.926 (1.153 – 3.525)
Dispositius, n (%)		
Cardioversor – desfibril·lador implantable	578 (31,0)	593 (31,8)
Teràpia de resincronització cardíaca	220 (11,8)	222 (11,9)
Tractament farmacològic de la IC, n (%)		
Diürètic	2.216 (93,4)	2.217 (93,5)
IECA/ARA-II	1.314 (70,5)	1.286 (68,9)
SAC/VAL	340 (18,3)	387 (20,7)
BB	1.765 (94,7)	1.768 (94,7)
ARM	1.306 (70,1)	1.355 (72,6)

ARA-II: antagonista dels receptors de l'angiotensina II; **ARM:** antagonista dels receptors de mineralocorticoides; **BB:** betablocador; **bpm:** batecs per minut; **DE:** desviació estàndard; **DM2:** diabetis *mellitus* tipus II; **EMPA:** empagliflozina; **FEVE:** fracció d'ejecció del ventricle esquerre; **IC:** insuficiència cardíaca; **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; **PBO:** placebo; **RIQ:** rang interquartílic; **SAC/VAL:** sacubitril/valsartan; **TFGe:** taxa de filtrat glomerular estimada.

* No es disposa d'informació sobre el tractament hipoglucemiant basal dels pacients amb DM inclosos.

5.1.3. Resultats dels ACA

Al llarg del període de l'estudi (mediana de seguiment de 16 mesos), van aparèixer 361 esdeveniments (19,4%) de la variable primària en el grup d'EMPA i 462 (24,7%) en el grup de PBO. La taxa anual per EMPA va ser del **15,8%** i per PBO del **21,0%** (superior al 15% 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 diferents variables.

Taula 5. Resultats principals de l'estudi EMPEROR-Reduced

	EMPA	PBO	HR o diferència absoluta (IC 95%)	p	NNT
VARIABLE PRINCIPAL					
Temps fins a l'aparició d'hospitalització per IC o mort CV, taxa anual	15,8%	21,0%	0,75 (0,65 a 0,86)	< 0,0001	19
Components de la variable principal, taxes anuals:					
Hospitalització per IC	10,7%	15,5%	0,69 (0,59 a 0,81)	-	-
Mort CV	7,6%	8,1%	0,92 (0,75 a 1,12)	-	-
VARIABLES SECUNDÀRIES CLAU					
Hospitalització per IC durant el període d'estudi, % pacients / Nre. total d'hospitalitzacions per IC	13,2%/388	18,3%/553	0,70 (0,58 a 0,85)*	< 0,001	NA
Taxa de declivi de la TFGe (mL/min/1,73 m² per any), mitjana (DE)	-0,55 (0,23)	-2,28 (0,23)	1,73 (1,10 a 2,37)	< 0,001	NA
ALTRES VARIABLES					
Temps fins a l'empitjorament de la funció renal, taxa anual	1,6%	3,1%	0,50 (0,32 a 0,77)	-	-
Canvi en la puntuació total del KCCQ en la set. 52, mitjana (DE)	5,8 (0,4)	4,1 (0,4)	1,7 (0,5 a 3,0)	-	NA
Nre. d'episodis d'hospitalitzacions per qualsevol causa	1.364	1.570	0,85 (0,75 a 0,95)	-	NA
Temps fins a l'aparició de mort per qualsevol causa, taxa anual	10,1%	10,7%	0,92 (0,77 a 1,10)	-	-
Temps fins a l'aparició de diabetis en pacients amb prediabetis, taxa anual	9,3%	10,6%	0,86 (0,62 a 1,19)	-	-

CV: cardiovascular; **DE:** desviació estàndard; **EMPA:** empagliflozina; **HR:** quocient de riscos instantanis (*hazard ratio*); **IC:** insuficiència cardíaca; **IC 95%:** interval de confiança del 95%; **KCCQ:** Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; **NA:** no aplica; **NNT:** nombre necessari a tractar (calculat per a 1 any de tractament a partir dels resultats de la taxa anual); **PBO:** placebo; **RIQ:** rang interquartílic; **set.:** setmana; **TFGe:** taxa de filtrat glomerular estimada.

* HR per risc d'episodis d'hospitalització per IC (primers episodis i recurrents).

Un 40,0% dels pacients al grup d'EMPA i un 35,9% en el grup PBO van tenir millores de 5 o més punts en el KCCQ a la setmana 52.

Altres variables que es van valorar a la setmana 52 van ser el canvi en l'HbA1c, en l'NT-proPNB, en l'hematòcrit, en el pes i en la pressió arterial sistòlica (PAS) (vegeu la taula 6).

Taula 6. Canvis des del basal a les 52 setmanes en HbA1c, NT-proPNB, hematòcrit, pes i PAS

	EMPA	PBO	Diferència (IC 95%)
HbA1c (%), mitjana (DE)[#]	-0,28 (0,03)	-0,12 (0,03)	-0,16 (-0,25 a -0,08)
NT-proPNB (pg/mL), mediana (RIQ)	-244 (-890 – 260)	-414 (-784 – 585)	+0,87 (+0,82 a +0,93)
Hematòcrit (%), mitjana (DE)	+1,98 (0,10)	-0,38 (0,10)	+2,36 (+2,08 a +2,63)
Pes (kg), mitjana (DE)	-0,73 (0,13)	+0,08 (0,13)	-0,82 (-1,18 a -0,45)
PAS (mmHg), mitjana (DE)	-2,4 (0,4)	-1,7 (0,4)	-0,7 (-1,8 a +0,4)

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

[#]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, tant en el grup d'EMPA com en el grup de PBO. La intensificació de la teràpia diürètica després del basal va ser menys freqüent en el grup d'EMPA vs. PBO (16,0% vs. 22,2%), mentre que la disminució de la teràpia diürètica va ser més freqüent amb l'EMPA (15,1% vs. 13,2%).

Anàlisi de subgrups

En l'anàlisi de subgrups de la variable principal, que no es van ajustar per multiplicitat, l'eficàcia es va mantenir en la majoria de subgrups estudiats (vegeu la taula 7) i només es va trobar una interacció estadísticament significativa per la raça i les característiques fisiopatològiques de la IC, que indica que EMPA seria menys eficaç en pacients de raça blanca, que representaven la majoria dels pacients inclosos, i en pacients amb FEVE > 30%.

Taula 7. Resultats de la variable primària segons subgrups predeterminats

	EMPA n/N	PBO n/N	HR (IC 95%)
Edat			
< 65 anys	128/674	193/740	0,71 (0,57 a 0,89)
≥ 65 anys	233/1.188	269/1.127	0,78 (0,66 a 0,93)
Sexe			
Homes	294/1.426	353/1.411	0,80 (0,68 a 0,93)
Dones	67/437	109/456	0,59 (0,44 a 0,80)
Raça*			
Blanca	264/1.325	289/1.304	0,88 (0,75 a 1,04)
Negra / afroamericana	24/123	48/134	0,46 (0,28 a 0,75)
Asiàtica	62/337	99/335	0,57 (0,41 a 0,78)
Altres	5/51	14/63	0,41 (0,15 a 1,14)
Classe funcional			
NYHA II	220/1.399	299/1.401	0,71 (0,59 a 0,84)
NYHA III-IV	141/464	163/466	0,83 (0,66 a 1,04)

	EMPA n/N	PBO n/N	HR (IC 95%)
Característiques fisiopatològiques de la IC**			
FEVE ≤ 30% i NT-proPNB < mediana	80/699	115/724	0,70 (0,53 a 0,93)
FEVE ≤ 30% i NT-proPNB ≥ mediana	169/631	249/661	0,65 (0,53 a 0,79)
FEVE > 30%	108/526	97/475	0,99 (0,76 a 1,31)
Hospitalització per IC en els 12 mesos previs			
Sí	153/577	177/574	0,79 (0,64 a 0,99)
No	208/1.286	285/1.293	0,71 (0,60 a 0,85)
DM2			
Sí	200/927	265/929	0,72 (0,60 a 0,87)
No	161/936	197/938	0,78 (0,64 a 0,97)
TFGe basal			
< 60 mL/min/1,73 m ²	202/893	237/906	0,83 (0,69 a 1,00)
≥ 60 mL/min/1,73 m ²	159/969	224/960	0,67 (0,55 a 0,83)
Tractament basal amb ARM			
Sí	118/557	132/512	0,76 (0,59 a 0,97)
No	243/1.306	330/1.355	0,75 (0,63 a 0,88)
Tractament basal amb SAC/VAL			
Sí	310/1.523	369/1.480	0,77 (0,66 a 0,90)
No	51/340	93/387	0,64 (0,45 a 0,89)

ARM: antagonista dels receptors de mineralocorticoides; **DM2:** diabetis *mellitus* tipus II; **EMPA:** empagliflozina; **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; **SAC/VAL:** sacubitril/valsartan; **TFGe:** taxa de filtrat glomerular estimada. *p d'interacció de 0,0082. **p d'interacció de 0,0420.

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos (EA)

En l'estudi EMPEROR-Reduced, 1.863 pacients van rebre com a mínim una dosi d'EMPA. L'exposició mitjana a la medicació de l'estudi (EMPA o PBO) va ser d'uns 14 mesos en ambdós grups de tractament, amb un 61% dels pacients tractats durant almenys un any.

A més, es disposa de dades provinents dels estudis EMPERIAL, en què es van tractar amb EMPA o PBO a 311 pacients amb IC amb FEVE reduïda i 315 pacients amb IC amb FEVE preservada, dels quals el 91,7% dels pacients tractats van completar 12 setmanes de tractament. Per últim, es disposa de les 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 EMPEROR-Reduced es va focalitzar en els EA greus, els EA que van dur a la discontinuació de l'estudi, interrupció o 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 EMPEROR-Reduced

EA	EMPA n (%) N = 1.863	PBO n (%) N = 1.863
EA greu	772 (41,4)	896 (48,1)
EA mortal	181 (9,7)	181 (9,7)
EA relacionats amb el tractament	283 (15,2)	227 (12,2)
EA d'especial interès		
Hipotensió	176 (9,4)	163 (8,7)
simptomàtica	106 (5,7)	103 (5,5)
EA relacionat amb depleció de volum*	197 (10,6)	184 (9,9)
Cetoacidosi diabètica*	0 (0,0)	0 (0,0)
Hipoglucèmia**	27 (1,4)	28 (1,5)
Infeccions del tracte urinari*	91 (4,9)	83 (4,5)
complicades	19 (1,0)	15 (0,8)
Infeccions genitals*	31 (1,7)	12 (0,6)
complicades	6 (0,3)	5 (0,3)
Fractura	45 (2,4)	42 (2,3)
Esdeveniments que condueixen a l'amputació de les extremitats inferiors	13 (0,7)	10 (0,5)
Insuficiència renal aguda***	175 (9,4)	192 (10,3)
Dany hepàtic*	76 (4,1)	84 (4,5)
Altres EA		
Restrenyiment	57 (3,1)	27 (1,4)
relacionats amb el tractament	5 (0,3)	1 (0,1)

* Segons la definició estricta de la BICMQ.

** EA d'hipoglucèmia amb valors de glucosa plasmàtica ≤ 70 mg/dL o que van requerir assistència mèdica.

*** Segons la definició estricta de l'SMQ.

BICMQ: Boehringer Ingelheim customized MedDRA query. És una variació de l'SMQ, que és una eina que s'utilitza habitualment per reportar i analitzar els EA durant el desenvolupament clínic; **EA:** esdeveniment advers; **EMPA:** empagliflozina; **PBO:** placebo; **SMQ:** standardised MedDRA query. Eina que s'utilitza habitualment per reportar i analitzar els EA durant el desenvolupament clínic.

Els EA **greus** més freqüents van ser la IC (17,8% vs. 23,8%), la pneumònia (2,8% vs. 3,3%), la taquicàrdia ventricular (3,0% vs. 2,0%) i la insuficiència renal aguda (1,9% vs. 3,0%) per EMPA i PBO, respectivament. Pel que fa als esdeveniments que van motivar la discontinuació del tractament, els més freqüents van ser la IC (3,5% vs. 3,7%) i la mort (0,9% vs. 1,4%) per EMPA i PBO, respectivament.

La majoria de les **morts** es van deure a causes de CV, i la majoria d'aquestes van ser degudes a una mort cardíaca sobtada (3,8% amb EMPA vs. 4,3% amb PBO) i a morts per insuficiència cardíaca (3,4% vs. 3,3%, respectivament), tal com s'esperava en la població inclosa en l'estudi.

Els EA més freqüents que es van relacionar amb el tractament van ser la hipotensió (43 pacients [2,3%] amb EMPA vs. 34 pacients [1,8%] amb el PBO), la infecció del tracte urinari (27 [1,4%] vs. 26 [1,4%]) i la insuficiència renal (27 [1,4%] vs. 20 [1,1%]).

Cetoacidosi diabètica (CAD)

No es va observar un augment rellevant de la freqüència d'episodis suggestius de CAD per al grup d'EMPA (definició àmplia de CAD de la BICMQ) i cap episodi es va considerar com a una

CAD confirmada (segons els criteris estrictes de la BICMQ). No obstant això, el nombre de pacients amb valors baixos de bicarbonat (< 18 mmol/L) que potencialment podrien ser clínicament rellevants va ser major en el grup tractat amb EMPA (16,1%) que en el grup amb PBO (11,6%).

Fractures

En el global de població, no va haver-hi diferències entre grups (vegeu la taula 8). Tanmateix, en el subgrup de pacients sense DM2, es va observar un major nombre d'episodis de fractura en el grup tractat amb EMPA en comparació amb PBO (25 [2,7%] vs. 16 [1,7%]), mentre que no es van observar diferències rellevants entre grups de tractament en el subgrup amb DM2. La causa d'aquest desequilibri no s'ha pogut establir i no s'ha identificat una explicació fisiopatològica que justifiqui que l'efecte d'EMPA en la densitat mineral òssia i les fractures sigui major en els pacients sense DM2.

Caigudes

En l'estudi EMPEROR-Reduced es va observar un major nombre d'episodis de caigudes en el grup tractat amb EMPA en comparació amb el PBO (43 pacients [2,3%] vs. 27 pacients [1,4%]), si bé només en 1 pacient del grup PBO es va considerar relacionada amb el tractament. No es va identificar una causa predominant associada a les caigudes, com per exemple la depleció de volum, la hipotensió o la hipoglucèmia, i moltes es van categoritzar com a caigudes accidentals. Anteriorment, en l'estudi EMPA-REG Outcome, en pacients amb DM2 i malaltia CV establerta, també s'havia observat un desequilibri en el nombre de caigudes en el grup tractat amb EMPA, tot i que de menor magnitud.

Infeccions del tracte urinari (ITU)

No es van observar diferències rellevants entre grups de tractament en el nombre total d'ITU, incloses les infeccions greus, excepte per a la cistitis, que es va registrar en 13 pacients (0,7%) del grup d'EMPA i 6 (0,3%) del grup tractat amb PBO. La majoria dels pacients amb ITU en ambdós grups de tractament van tenir un únic episodi d'ITU.

Tot i que el nombre de casos d'urosèpsia va ser similar entre grups, es van notificar més episodis de sèpsia amb una font d'ITU amb EMPA, especialment en dones (5 pacients [1,1%] en el grup d'EMPA, totes dones, en comparació amb 1 cas (0,1%) d'un home en el grup PBO).

Infeccions genitals

En el grup tractat amb EMPA les infeccions genitals (segons la definició estricta de la BICMQ) van ser més freqüents que en el grup PBO (1,7% vs. 0,6%) i es van produir tant en pacients homes com en dones, i en pacients amb DM2 o sense. D'altra banda, no es van observar diferències entre grups en la freqüència d'infeccions genitals complicades o que van conduir a la discontinuació del tractament.

EA relacionat amb depleció de volum

En línia amb el que s'havia observat en assaigs clínics anteriors, el nombre d'EA relacionats amb la depleció de volum va ser numèricament superior en el grup tractat amb EMPA en comparació amb PBO (10,6% vs. 9,9%). D'aquests, van ser EA greus en un 2,3% i un 1,8% dels pacients, respectivament. El nombre de pacients que van tenir episodis de síncope va ser de l'1,8% vs.

1,4% i els episodis de presíncope van aparèixer en un 0,5% vs. 0,3% dels pacients, respectivament. D'altra banda, la diferència entre grups en l'aparició d'esdeveniments d'hipotensió simptomàtica (definita per l'investigador/a) va ser menor (5,7% vs. 5,5%).

Proves de laboratori

Pel que fa als paràmetres hematològics, es va observar un increment en els nivells d'hemoglobina i en l'hematòcrit que tornava als valors basals al cap d'uns 30 dies de finalitzar el tractament en el grup d'EMPA, i aquest no es va observar en el grup control. També van disminuir els nivells d'àcid úric en el grup d'EMPA, tornant parcialment als nivells basals al final de l'estudi.

Quant als paràmetres de la funció renal, tal com s'havia observat en els estudis en pacients diabètics, en el grup d'EMPA, es va produir una caiguda inicial de la TFGe a la setmana 4 que es va recuperar parcialment a la setmana 12. Després, es va observar una disminució més lenta de la TFGe en el grup d'EMPA en comparació amb el PBO (vegeu l'apartat 5.1.3).

6.1.2. EA en poblacions especials

Es van analitzar els EA segons diferents subgrups de pacients, inclosos els subgrups amb DM2 o sense i segons els valors de la TFGe basal, i el perfil de seguretat va ser consistent amb el perfil general de l'assaig.

Pacients amb DM2

Els episodis d'hipoglucèmies van estar equilibrats entre els grups de tractament tant en el total de pacients com en el subgrup de pacients amb DM2, entre els quals no va haver-hi episodis que requerissin assistència mèdica.

En general, els pacients amb DM2 van presentar més EA d'hipotensió i relacionats amb la depleció de volum que els pacients no diabètics, especialment en pacients d'edat avançada.

En aquest subgrup de pacients no es va observar una incidència d'amputacions major amb EMPA respecte a PBO.

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#)¹¹ 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 (TFGe < 20 mL/min/1,73 m²) i sotmesos a diàlisi és limitada, i no es recomana el seu ús.
- **DM2:** en pacients tractats amb EMPA per a la IC i la DM2, s'ha de considerar un tractament hipoglucemiant addicional si la TFGe cau de forma persistent per sota de 45 mL/min/1,73 m².

- Ús en pacients amb risc de depleció de volum o hipotensió: atès el seu mecanisme d'acció, l'EMPA 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 a la 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.
- CAD: en els estudis amb pacients amb DM1 i DM2 es van notificar casos greus de CAD en pacients tractats amb ISGLT2. D'altra banda, en l'estudi d'EMPA en IC, no va haver-hi cap episodi de CAD confirmada i la incidència d'episodis suggestius de CAD va ser baixa i no es va observar amb tendència superior per a l'EMPA. Abans d'iniciar el tractament amb EMPA, s'ha de considerar els factors en la història clínica del pacient que predisposin a la CAD. El tractament s'ha d'interrompre en pacients en què se sospiti o diagnostiqui CAD i en pacients hospitalitzats per procediments quirúrgics majors o malalties agudes greus.
- 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 estudis 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 l'EMPA.
- Infeccions del tracte urinari: l'excreció urinària de glucosa pot associar-se amb un augment del risc d'infeccions del tracte urinari. EMPA s'ha d'interrompre temporalment durant el tractament de la pielonefritis o la urosèpsia.
- Edat avançada: 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. En aquest context, cal usar EMPA amb precaució en ≥ 75 anys.
- IC greu: l'experiència d'EMPA 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 un altre 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 als pacients amb DM sobre les cures preventives del peu.
- Anàlisis d'orina: atès el seu mecanisme d'acció, els pacients en tractament amb EMPA presentaran resultats positius per a la glucosa a l'orina.
- Lactosa: EMPA 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 la nansa pot augmentar el risc de deshidratació i hipotensió.

- En combinació amb insulina o secretagogs com les SU, EMPA 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 d'EMPA¹⁵ inclou com a riscos identificats importants les infeccions complicades del tracte urinari, les infeccions genitals i les cetoacidosis diabètiques atípiques.

Com a riscos potencials importants s'inclou la carcinogenicitat de les vies urinàries, el càncer hepàtic, les fractures, la pancreatitis i el risc d'amputacions.

Es considera que manca informació del seu ús en dones embarassades o en període de lactància.

7. Validesa interna i aplicabilitat

L'estudi EMPEROR-Reduced, que sustenta la indicació d'EMPA en IC amb FEVE reduïda, és un ACA amb cegament doble i controlat amb PBO, amb un nombre elevat de pacients, multinacional i es considera adequat per avaluar l'efecte d'afegir EMPA 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 hospitalització per IC i, per tant, es considera una variable clínicament rellevant. No es va protocol·litzar el tipus de tractament de base de la IC, però al llarg de l'estudi es van produir pocs canvis en el tractament dels pacients. Les pèrdues de seguiment van ser d'un 17% i similars en ambdós grups.

Es van incloure pacients majors de 18 anys amb IC amb FEVE reduïda ($\leq 40\%$), classe funcional II-IV i nivells d'NT-proPNB elevats. Cal tenir en compte que en els pacients amb FEVE 31-40% es requeria en la inclusió una hospitalització per IC en els darrers mesos o uns nivells d'NT-proPNB més exigents que en pacients amb FEVE $\leq 30\%$. Hi va haver molts pocs pacients amb classe funcional NYHA IV i la majoria van ser classe II (75,1%). No obstant això, els pacients presentaven una IC avançada amb una mitjana de FEVE al voltant del 27-28% i nivells d'NT-proPNB de 1.900 pg/mL. La mitjana d'edat dels pacients va ser al voltant de 66-67 anys, un 62,1% tenien ≥ 65 anys, i un 26,8% tenien ≥ 75 anys (999 pacients, 503 tractats amb EMPA). Els criteris d'inclusió estrictes, especialment pel que fa als nivells d'NT-proPNB, van fer que hi hagués moltes pèrdues en la fase de cribatge dels pacients (3.490/7.220 [48%] pacients exclosos durant el cribatge, un 95% dels quals per no complir els criteris d'elegibilitat, especialment els nivells elevats d'NT-proPNB). Més d'un 90% dels pacients duïen diürètics de base, inhibidors del sistema renina-angiotensina i BB. Cal destacar que un 71% 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%) i similar al de l'estudi DAPA-HF. En resum, es tracta d'una població de pacients seleccionada que limita l'extrapolació dels resultats a tota la població amb IC crònica amb FEVE reduïda. Hi ha incertesa especialment en l'extrapolació dels resultats en pacients amb nivells d'NT-proPNB no tan elevats.

Els resultats de l'estudi mostren que hi ha diferències estadísticament significatives en la taxa anual d'aparició d'esdeveniments de la variable primària (21,0% en el grup PBO i 15,8% en el grup d'EMPA), la qual cosa representa una reducció relativa del 25% del risc d'hospitalització per IC o mort CV. L'anàlisi dels dos components de la variable per separat mostra una taxa anual

d'hospitalització per IC del 15,5% per a PBO i del 10,7% per a EMPA i una taxa de mortalitat per causa CV d'un 8,1% i d'un 7,6%, respectivament. Les diferències van ser estadísticament significatives per a la variable d'hospitalitzacions per IC, però no per a la variable de mort CV, tot i que l'anàlisi de la contribució dels components es va fer sense ajust per multiplicitat. La magnitud de l'efecte observat amb l'EMPA es correspon a un NNT anual de 21 pacients per a l'hospitalització per IC, la qual cosa es considera que no representa un benefici en la reducció de la mortalitat però sí un benefici rellevant en les hospitalitzacions per IC.

Les anàlisis de subgrups van mostrar consistència en els resultats. Tanmateix, es va trobar una interacció estadísticament significativa entre la variable primària i la raça ($p = 0,0082$) i entre la variable primària i les característiques fisiopatològiques de la IC ($p = 0,0429$). Aquests resultats indiquen que EMPA podria ser menys eficaç en pacients de raça blanca, que representaven aproximadament un 70% dels pacients inclosos, i en els pacients amb una FEVE menys reduïda ($> 30\%$). Segons consta en l'EPAR, el laboratori titular de comercialització va presentar diferents anàlisis per justificar aquestes diferències, però no es va identificar una explicació plausible que expliqui aquests resultats. S'ha publicat una anàlisi¹⁶ posterior que postula que el benefici d'EMPA va ser més acusat en aquells grups de raça o ètnia amb una proporció més alta d'hospitalització per IC, i que aquestes diferències regionals s'atenuen quan s'amplia la definició dels esdeveniments d'hospitalització per incloure els esdeveniments que es tractaven ambulatoriament. D'altra banda, els resultats d'eficàcia són consistents entre pacients diabètics i no diabètics, i entre pacients amb una TFGe superior i inferior a 60 mL/min/1,73 m².

Com a variable secundària clau es va analitzar la taxa de declivi del filtrat glomerular. Malgrat els resultats van ser favorables a EMPA, el CHMP conclou que aquesta variable té moltes limitacions i que, per tant, els resultats s'han d'interpretar amb precaució i considerar-se exploratoris.

EMPA és el segon ISGLT2 amb indicació autoritzada per al tractament de la IC. El disseny de l'estudi i la població de pacients inclosa és força similar a la de l'estudi DAPA-HF, que va permetre l'autorització d'aquesta nova indicació per a la DAPA, tot i que en l'estudi EMPEROR-Reduced es requerien uns nivells d'NT-proPNB més alts. La taxa anual d'aparició de la variable primària combinada va ser en general més alta en l'estudi EMPEROR-Reduced, cosa que podria reflectir que incloïa una població amb IC més avançada. A diferència del que s'observa amb EMPA, en l'estudi DAPA-HF, per als dos components de la variable primària es van observar diferències estadísticament significatives, tot i que cal tenir en compte en ambdós estudis l'anàlisi de la contribució dels components es va fer sense ajust per multiplicitat. D'altra banda, no es van observar diferències en les taxes de mortalitat per totes les causes per a EMPA, mentre que els resultats d'aquesta variable per a DAPA apunten cap a una diferència, tot i que aquesta comparació va quedar fora de la jerarquia d'anàlisi i es considera exploratòria. A l'annex 2, es resumeixen les principals característiques i resultats de l'estudi DAPA-HF.

Quant a la comparació amb altres alternatives terapèutiques, EMPA 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 diferent als ISGLT2 que s'ha autoritzat per al tractament de la IC és SAC/VAL, sobre la base de l'estudi PARADIGM-HF (vegeu l'annex 2). Tal com s'ha mencionat per a la DAPA, la reducció de la mortalitat amb SAC/VAL també és significativa a diferència del que s'observa en l'estudi d'EMPA, mentre l'impacte en les hospitalitzacions per IC va ser menor per SAC/VAL que amb EMPA. Cal considerar que les petites diferències en les poblacions de pacients incloses als diferents ACA i el diferent disseny (PARADIGM-HF comparava SAC/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 d'EMPA 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 3,1 anys. Amb aquest nou estudi en població amb IC no es va identificar cap problema de seguretat rellevant nou i el perfil de seguretat no va ser diferent del prèviament descrit per EMPA en altres poblacions, excepte per una tendència a un major percentatge de caigudes i restrenyiment en el grup d'EMPA respecte a PBO.

Els principals problemes de seguretat amb EMPA són la depleció de volum i les infeccions genitals. En el grup d'EMPA hi va haver un nombre més elevat de discontinuacions per aquests EA que en el grup PBO. El risc és major en pacients diabètics i, en el cas de la depleció de volum, en gent gran. A diferència dels resultats de l'estudi DAPA-HF, en el subgrup de pacients amb DM2 no es va observar una incidència d'amputacions major amb EMPA respecte a PBO. No obstant això, aquestes dades no permeten descartar que les amputacions no siguin un efecte de classe i com a tal s'ha fet constar en la fitxa tècnica.¹¹

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament / cost incremental

Tot i que el tractament amb EMPA 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 l'EMPA i els principals tractaments de la IC amb FEVE reduïda

	EMPA*	DAPA*	IECA*	ARA-II§	SAC/VAL	BB§	ARM&
Cost dia (€)	1,59	1,54	0,1 - 0,4	0,3 - 1,2	5,66	0,1 - 0,4	0,1 - 1,8
Cost tractament anual (€)	580,31	563,84	22 - 131	109 - 423	2.066,18	40 - 157	18 - 649
Cost incremental anual (€ i %)£	REF	+16,5 +2,0%	+449,3 a +558,3 +343,0% a +2.537,8%	+157,3 a +471,3 +37,2% a +432,4%	-1.485,9 -72,0%	+423,3 a +540,3 +269,6 a +1.350,8%	-68,7 a +562,3 -10,6% a +3.123,9%

Preus consultats al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut) a 22 de febrer de 2023 per EMPA, DAPA i SAC/VAL i consultats el 8 de setembre de 2021 per les altres alternatives. Es considera el PVP + IVA - % deducció de facturació RDL 8/2010 (si s'escau).

ARA-II: antagonista dels receptors de l'angiotensina II; **ARM:** antagonista dels receptors de mineralocorticoides; **BB:** betablocador; **DAPA:** dapagliflozina; **EMPA:** empagliflozina; **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.

¥ 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 de espirolactona i eplerenona a les dosis recomanades per a la IC.

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

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 (vegeu la taula 10), s'han tingut en compte les assumpcions següents:

- La població amb IC amb FEVE reduïda i NYHA II-III a Catalunya seria d'uns 38.000 pacients, considerant una prevalença d'IC de l'1,89%, una proporció de pacients amb IC reduïda del 51,7% i assumint que un 83,7% dels pacients amb FEVE reduïda estan en classe NYHA II – III, segons un estudi poblacional.⁴ D'aquesta estimació s'han exclòs els pacients que tenen DM2 (aprox. 30%), ja que assumeix que aquests pacients poden anar tractats amb EMPA per a aquesta condició.
- Segons les dades disponibles del fitxer de prestacions farmacèutiques del CatSalut, l'any 2022 es van tractar uns 2.300 pacients amb EMPA per a l'IC (pacients amb diagnòstic d'IC sense DM2), però no es disposa d'informació respecte si són pacients amb FEVE reduïda, lleugerament reduïda o preservada.
- En referència a SAC/VAL, s'ha observat que l'any 2022 van ser tractats un total de 17.280 pacients, incrementant-se un 32,3% en comparació amb els pacients tractats el 2021. D'aquests pacients, la proporció que es troben en tractament concomitant amb SAC/VAL i un ISGLT2 se situa al 52% a finals del 2022, posant de manifest que la introducció dels ISGLT2 en el tractament de la IC amb FEVE reduïda, no produeix un desplaçament dels pacients tractats amb SAC/VAL.
- A la teràpia estàndard no se li considera cap cost ja que tots els tractaments s'afegeixen a la teràpia actual i, d'aquesta forma, es pot observar millor l'impacte estimat.
- El número de pacients considerats per a les diferents alternatives de tractament s'ha estimat segons:
 - Per l'any 1 de l'escenari actual i potencial, en funció de les dades de facturació del CatSalut de l'últim any per a totes les alternatives, incloent EMPA.
 - Per SAC/VAL s'ha estimat un creixement lleugerament inferior a l'observat en els últims tres anys. Aquest creixement, s'ha repartit entre pacients amb SAC/VAL i pacients amb SAC/VAL + un ISGLT2.
 - Per DAPA+SAC/VAL s'ha assumit un creixement equivalent a la meitat del creixement de SAC/VAL, en línia amb les dades de l'últim any de pacients que es troben en tractament concomitant amb SAC/VAL i un ISGLT2.
 - Per DAPA s'ha assumit un creixement equivalent a DAPA+SAC/VAL.
 - Per EMPA i EMPA+SAC/VAL s'ha estimat un creixement a partir de les dades presentades pel laboratori i el creixement estimat per DAPA.

A la taula següent es presenta l'estimació de l'impacte pressupostari en l'escenari actual, sense EMPA, i en l'escenari potencial, amb la introducció d'aquesta:

Taula 10. Estimació del nombre de pacients amb IC amb FEVE reduïda candidats a tractament amb EMPA i de l'impacte pressupostari a Catalunya segons la Gerència del Medicament del CatSalut

	Any 1		Any 2		Any 3	
ESCENARI ACTUAL						
	N	€	N	€	N	€
Teràpia estàndard (SoC)	16.805 (45%)	- €	11.430 (30%)	- €	5.772 (15%)	- €
SAC/VAL + SoC	16.805 (45%)	34.721.241 €	19.049 (50%)	39.359.662 €	21.164 (55%)	43.728.777 €
DAPA + SoC	1.867 (5%)	1.052.787 €	3.810 (10%)	2.148.172 €	5.772 (15%)	3.254.495 €
DAPA + SAC/VAL + SoC	1.867 (5%)	4.910.702 €	3.810 (10%)	10.020.105 €	5.772 (15%)	15.180.525 €
EMPA + SoC	0	- €	0	- €	0	- €
EMPA + SAC/VAL + SoC	0	- €	0	- €	0	- €
TOTAL	37.343	40.684.730 €	38.099	51.527.939 €	38.840	62.163.798 €
ESCENARI POTENCIAL						
	N	€	N	€	N	€
Teràpia estàndard (SoC)	15.498 (41,5%)	- €	8.572 (22,5%)	- €	962 (2,5%)	- €
SAC/VAL + SoC	15.498 (41,5%)	32.020.700 €	16.192 (42,5%)	33.455.713 €	16.354 (42,5%)	33.790.419 €
DAPA + SoC	1.867 (5%)	1.052.787 €	3.810 (10%)	2.148.172 €	5.772 (15%)	3.254.495 €
DAPA + SAC/VAL + SoC	1.867 (5%)	4.910.702 €	3.810 (10%)	10.020.105 €	5.772 (15%)	15.180.525 €
EMPA + SoC	1.307 (3,5%)	758.477 €	2.857 (7,5%)	1.658.191 €	4.810 (12,5%)	2.791.300 €
EMPA + SAC/VAL + SoC	1.307 (3,%)	3.459.018 €	2.857 (7,5%)	7.562.140 €	4.810 (12,5%)	12.729.659 €
TOTAL	37.343	42.201.685 €	38.099	54.844.320 €	38.840	67.746.398 €
Impacte Pressupostari	1.516.955 €		3.316.382 €		5.582.601 €	

DAPA: dapagliflozina; **EMPA:** empagliflozina; **FEVE:** fracció d'ejecció del ventricle esquerre; **IC:** insuficiència cardíaca; **ISLGT2:** inhibidor del cotransportador de sodi-glucosa tipus 2; **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 BB més un ARM. No s'ha tingut en compte el percentatge de pacients que presenten intolerància o contraindicació al betabloccador o a l'antagonista de l'aldosterona.

L'IP agregat dels pròxims tres anys pel CatSalut resultant de la introducció d'EMPA en el tractament de la IC amb FEVE reduïda en pacients en classe NYHA II-III serà d'aproximadament uns **10,4 M€**. A més a més, seria un impacte molt similar al que s'observaria per DAPA, que porta un any amb la indicació finançada i on també s'espera un creixement important.

De l'impacte, cal ressaltar l'**important augment en la despesa farmacològica** associada al tractament amb SAC/VAL, DAPA i EMPA, ja en tres anys passaria d'uns 40-42 M€ a 62-67 M€, augmentant en uns 20-27 M€ només considerant tres fàrmacs per al tractament d'aquesta patologia.

Cal destacar, que l'ús d'EMPA (i també de DAPA) podria reduir el número d'hospitalitzacions per IC i, per tant, suposaria una reducció pel sistema de costos associats, reduint l'impacte pressupostari derivat de la seva introducció. Una hospitalització per IC té un cost associat que

ronda els 4.075 € (dades del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de 2020 [CIE-10 I50]; actualitzades a 2022 [variació IPC 12,9%]). Per tant i a mode d'exemple, si considerem les diferents taxes anuals d'hospitalització per IC entre EMPA i PBO (10,7% vs. 15,5% [taula 5]) i una hipotètica població de 2.000 pacients, on la meitat fos tractada amb EMPA (+teràpia estàndard) i l'altre meitat amb PBO (+teràpia estàndard) durant un any, es calcula que hi hauria 48 hospitalitzacions per IC menys en el grup tractat amb EMPA. Aquestes 48 hospitalitzacions menys suposarien un estalvi en costos d'hospitalització d'uns 195.000 € aproximadament pel sistema. Tot i així, si també consideréssim el cost farmacològic, aquest estalvi es traduiria en una despesa de 384.680 € (+580.310 de diferència en costos farmacològics i -195.000 € de diferència en hospitalitzacions).

Pel que fa la mort CV, també se li podria associar un cost però, com que la variable no té significació estadística, la seva rellevància o validesa és més baixa degut a les incerteses associades.

Avaluacions econòmiques disponibles:

- **Tafazzoli et al.**¹⁷ (2022): Es presenta un anàlisi de cost-efectivitat, finançat per la companyia comercialitzadora del fàrmac, realitzat des de la perspectiva del SNS britànic, francès i espanyol. Aquest estudi avalua l'eficiència d'EMPA + teràpia estàndard en comparació amb teràpia estàndard per al tractament de l'IC amb FEVE reduïda. L'anàlisi consisteix en un model de Markov de 5 estats (4 estats que representen diferents estats de salut, basats en un índex establert i utilitzat com a mesura de l'estat de salut reportat per pacients amb IC amb FEVE reduïda, i la mort com a estat absorbent), amb un horitzó temporal de la vida del pacient. En cada cicle, d'un mes de durada, els pacients es podien moure entre estats de salut (a un estat de salut millor o pitjor), morir o experimentar una hospitalització per IC o un EA. Les dades d'eficàcia, seguretat i utilitat s'extreuen de l'assaig clínic EMPEROR-Reduced i els costos a partir de bases de dades del nostre entorn.

En l'entorn espanyol, EMPA + teràpia estàndard va suposar un augment de 0,23 AVAQ i un increment en el cost de 1.770 € respecte la teràpia estàndard sola. La ràtio cost-utilitat incremental (RCUI) resultant fou de 7.736 €/AVAQ. Al realitzar una anàlisi de sensibilitat probabilístic, es va obtenir que en el 75,5% dels casos EMPA + teràpia estàndard se situa com una opció cost-efectiva en comparació de teràpia estàndard considerant un llindar de 20.000 €/AVAQ.

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*)⁸

- 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 o clínica ho considera necessari.
- NYHA III-IV: afegir un antagonista de l'aldosterona en pacients amb símptomes moderats a greus (NYHA III-IV), tot i el tractament previ.
- S'ha d'afegir un diürètic en tots els pacients amb símptomes de congestió i retenció d'hidrosalina.
- La ivabradina es pot afegir, llevat de contraindicació, en pacients amb ritme sinusal i NYHA II-IV, freqüència cardíaca ≥ 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 d'EMPA 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 2021.¹

- 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 ≥ 70 bpm, es pot considerar afegir-hi ivabradina. També es pot considerar en aquells pacients que persisteixen simptomàtics, amb una FEVE $\leq 35\%$, ritme sinusal i amb freqüència cardíaca ≥ 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). 2018¹⁸

- 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 ≥ 75 bpm.
- El SAC/VAL es recomana com 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 d'EMPA o altres ISGLT2 perquè l'elaboració de la guia és anterior als estudis dels ISGLT2 en IC.

2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: American Heart Association, Inc., American College of Cardiology Foundation, and Heart Failure Society of America. 2022.¹⁹

- En pacients amb IC crònica amb FEVE reduïda simptomàtics (NYHA II-III) es recomana l'estratègia d'inhibició del sistema renina-angiotensina amb SAC/VAL (d'elecció) o IECA o ARA-II + BB 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 TFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m² o nivells de potassi ≤ 5 mEq/L es recomana afegir-hi un ARM.
- En pacients simptomàtics es recomana afegir-hi un ISGLT2 per tal de reduir les hospitalitzacions per IC i la mortalitat CV.
- 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 + ARM + ISGLT2, es recomana afegir-hi la combinació d'hidralazina i dinitrat d'isosorbida.

Avaluacions d'altres organismes

Taula 11. Recomanacions d'altres organismes sobre EMPA en el tractament de la IC amb FEVE reduïda

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ²⁰	Anglaterra	09.03.2022. Recomana l'ús d'EMPA 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) ²¹	Escòcia	11.09.2021. Recomana l'ús en pacients amb IC amb FEVE reduïda en pacients adults, com una nova alternativa dins la classe terapèutica dels ISGLT2.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ²²	Canadà	24.01.2023. Recomana el reemborsament en el tractament de la IC crònica com a teràpia addicional a la teràpia estàndard només si el cost és menor al de DAPA.
Haute Autorité de Santé (HAS) ²³	França	05.01.2022. Opinió a favor del reemborsament d'EMPA només com a tractament de rescat, a més del tractament estàndard optimitzat, en pacients adults amb IC amb FEVE reduïda ($\leq 40\%$) que romanen simptomàtics (NYHA II a IV) malgrat aquest tractament.

ARA-II: antagonista dels receptors de l'angiotensina II; **ARM:** antagonista dels receptors de mineralocorticoides; **BB:** betabloquedor; **DAPA:** dapagliflozina; **EMPA:** empagliflozina; **FEVE:** fracció d'ejecció del ventricle esquerre; **IC:** insuficiència cardíaca; **IECA:** inhibidor de l'enzim conversiu de l'angiotensina; **NYHA:** New York Heart Association; **SAC/VAL:** sacubitril/valsartan.

Informe de posicionament terapèutic²⁴

Considera que EMPA podria ser una opció de tractament en pacients simptomàtics i amb un NT-proBNP elevat tot i el tractament de base amb IECA/ARA-II o SAC/VAL, en combinació amb BB i un ARM, excepte si hi ha intolerància o contraindicació a aquests. Es comenta que no existeixen dades suficients per recomanar-la en classe NYHA IV, i que no es disposa de comparacions directes amb DAPA ni amb SAC/VAL. Es disposa de poques dades respecte a la coadministració d'EMPA amb SAC/VAL.

Annex 2. Informació sobre els comparadors

Taula 12. Característiques i resultats dels estudis amb altres fàrmacs utilitzats en la IC amb FEVE reduïda

Estudi	DAPA-HF ²⁵	PARADIGM-HF ²⁶
Disseny	ACA cegament doble Assignació 1:1 Estratificació per presència de DM2	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
Població*	<p>Edat: 66,2 - 66,5 anys Dones: 23,8 - 23,0% PAS: 122,0 - 121,6 mmHg FC: 71,5 - 71,5 bpm FEVE: 31,2 - 30,9 % NYHA: I: 0% II: 67,7 - 67,4% III: 31,5% - 31,7% IV: 0,8 - 1,0% NT-proPNB (pg/mL), mediana (RIQ): 1.428 (857 - 2.655) - 1.446 (857 - 2.641) Tractaments en el moment de l'assignació aleatòria: IECA/ARA-II: 84,5 - 82,8% Sacubitril/valsartan: 10,5 - 10,9% BB: 96,0 - 96,2% ARM: 71,5 - 70,6%</p>	<p>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% II: 71,6 - 69,3% III: 23,1 - 24,9% IV: 0,2 - 0,1% NT-proPNB (pg/mL), mediana (RIQ): 1.631 (885 - 3.154) - 1.594 (886 - 3.305) 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%</p>

Estudi	DAPA-HF ²⁵	PARADIGM-HF ²⁶
Variables	<p><u>Variable primària</u> Variable composta d'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 (temps fins a l'aparició de l'esdeveniment)</p> <p><u>Variables secundàries jerarquitzaes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Variable composta d'hospitalització per IC o mort per causa cardiovascular (temps fins a l'aparició de l'esdeveniment) • Nombre total d'hospitalitzacions i morts per causa cardiovascular • Canvis en el Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire • Empitjorament de la funció renal (temps fins a l'aparició de l'esdeveniment) • Mort per totes les causes <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 11%. S'espera que amb la DAPA hi haurà un 20% de reducció en la taxa anual d'esdeveniments de la variable principal</p>	<p><u>Variable primària</u> Variable composta de mort per causa CV o primera hospitalització per IC (temps fins a l'aparició de l'esdeveniment)</p> <p><u>Variables secundàries</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mort per totes les causes • Canvi des de basal als 8 mesos en el KCCQ • FA (temps fins a l'aparició de l'esdeveniment) • Deteriorament de la funció renal (temps fins a l'aparició de l'esdeveniment) <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>
Tractaments	<p>Dapagliflozina 10 mg/dia (n = 2.373) Placebo (n = 2.371) 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: Enalapril 10 mg dos cops al dia (n = 4.212) Sacubitril/valsartan 200 mg dos cops al dia (n = 4.187)</p> <p>La dosi es podia reduir en els pacients amb efectes adversos inacceptables</p>

Estudi	DAPA-HF ²⁵	PARADIGM-HF ²⁶
Resultats*	<p>Empitjorament de la IC o mort CV (taxa anual) 11,6% vs. 15,6% HR: 0,74 (IC 95%: 0,65 a 0,85)</p> <p>Mort per causa CV o hospitalització per IC (taxa anual) 11,4% vs. 15,3% HR: 0,75 (IC 95%: 0,65 a 0,85)</p> <p>Mort per causa CV (taxa anual): 6,5% vs. 7,9% HR: 0,82 (IC 95%: 0,69 a 0,98)</p> <p>Hospitalització per IC (taxa anual) 6,9% vs. 9,8% HR: 0,70 (IC 95%: 0,59 a 0,83)</p> <p>Mort per totes les causes (taxa anual) 7,9% vs. 9,5% HR: 0,83 (IC 95%: 0,71 a 0,97)</p>	<p>Mort per causa CV o hospitalització per IC (taxa anual) 10,48% vs. 13,15% HR: 0,80 (IC 95%: 0,73 a 0,87)</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%: 0,71 a 0,89)</p> <p>Mort totes les causes (taxa anual): 7,64% vs. 9,04% HR: 0,84 (IC 95%: 0,76 a 0,93)</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:** betablocador; **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; **NT-proPNB:** fragment aminoterminal del propèptid natriurètic tipus B; **NYHA:** New York Heart Association; **PAS:** pressió arterial sistòlica; **RIQ:** rang interquartílic.

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* [Internet]. 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. Braunschweig F, Cowie MR, Auricchio A. What are the costs of heart failure? *Europace*. 2011;13:13-7.
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. 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.
6. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3:7-11.
7. 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.
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 Farmacoterap.
9. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016.
10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 [citat 6 setembre 2018];373:2117-28. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378978>
11. Fitxa tècnica de Jardiance® (empagliflozina). Boehringer Ingelheim International GMBH. Amsterdam (The Netherlands). European Medicines Agency (EMA); 2021 [Internet]. 2021 [citat 27 juliol 2021]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/FT_114930014.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). Highlights of prescribing information JARDIANCE® (empagliflozin) [Internet]. 2021. Disponible a: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/204629s026lbl.pdf
14. 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* [Internet]. 2020;383:1413-24. Disponible a: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
15. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Extension of indication variation assessment report. Jardiance® (empagliflozin). EMEA/H/C/002677/II/0055. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2021. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0055-epar-assessment-report-variation_en.pdf
16. Lam CSP, Ferreira JP, Pfarr E, Sim D, Tsutsui H, Anker SD, et al. Regional and ethnic influences on the response to empagliflozin in patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* [Internet]. 2021; Disponible a: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab360>
17. Tafazzoli A, Reifsnider OS, Bellanca L, Ishak J, Carrasco M, Rakonczai P, et al. A European multinational cost-effectiveness analysis of empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heal Econ* [Internet]. 2022; Disponible a: <https://doi.org/10.1007/s10198-022-01555-6>
18. National Institute for health and Care Excellence (NICE). Chronic heart failure in adults: diagnosis and management [NG106]; 2018.
19. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:e895-1032.
20. Empagliflozin for treating chronic heart failure with reduced ejection fraction (TA773). London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Internet]. 2022. [citat 17 març 2023]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta773>

21. empagliflozin (Jardiance®) in adults for the treatment of symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction. (SMC296). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC) [Internet]. 2021 [citat 17 març 2023]. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/empagliflozin-jardiance-abb-smc2396/>
22. Empagliflozin (Jardiance). (SR0726-000). Ottawa (Canada): Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH) [Internet]. 2023 [citat 17 març 2023]. Disponible a: <https://www.cadth.ca/empagliflozin-1>
23. JARDIANCE (empagliflozine), ICC (CT19455). Paris (France):Hauté Autorité de Santé (HAS) [Internet]. 2022 [citat 17 març 2023]. Disponible a: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3315443/en/jardiance-icc-empagliflozine
24. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Empagliflozina (Jardiance®) en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática en pacientes adultos. IPT, 112/2023. V1. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEM) [Internet]. 2023. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-112-2023-Jardiance-Empagliflozina.pdf>
25. 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.
26. 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.