

# Dapagliflozina per al tractament de la malaltia renal crònica

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: Ana M<sup>ª</sup> de Andrés, Albert Boada, 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 clínics externs: Jordi Calabia (Servei de Nefrologia, Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta), Betlem Salvador (metgessa de família, Direcció d'Atenció Primària Costa de Ponent, Institut Català de la Salut), Laia Sans (Servei de Nefrologia, Hospital del Mar de Barcelona).
- 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. Dapagliflozina per al tractament de la malaltia renal crònica. 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:**

Dapagliflozina; SGLT2; Inhibidors del cotransportador sodi-glucosa; Malaltia renal crònica.

**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 .....	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.....	10
5. Avaluació de l'eficàcia .....	10
5.1. Assaigs clínics.....	10
6. Avaluació de la seguretat .....	15
6.1. Esdeveniments adversos (EA) .....	15
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions .....	18
6.3. Pla de gestió de riscos .....	19
7. Validesa interna i aplicabilitat .....	20
8. Àrea econòmica .....	22
8.1. Cost del tractament / Cost incremental.....	22
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari .....	22
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries .....	25
Bibliografia .....	29

## 1. Punts clau

- Dapagliflozina (DAPA) és un inhibidor del co-transportador sodi-glucosa tipus 2 (SGLT2) comercialitzat actualment per al tractament de la diabetis *mellitus* tipus 2 (DM2) i de la insuficiència cardíaca (IC) crònica amb fracció d'ejecció del ventricle esquerre (FEVE) reduïda. És el primer fàrmac del grup dels SGLT2 que ha estat autoritzat per al tractament de la malaltia renal crònica (MRC), independentment de si el pacient és o no diabètic.
- Les dades sobre la seva eficàcia i seguretat en la MRC 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 primària combinada que va incloure el temps fins a una disminució sostinguda de la taxa estimada de filtrat glomerular (TFGe) d'almenys el 50%, malaltia renal en fase terminal o la mort per causes renals o cardiovasculars (CV).
- Els pacients inclosos a l'estudi van ser majoritàriament homes, amb una mitjana d'edat de 61,8 anys, una mitjana de TFGe de 43,1 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> i una mediana del quocient albúmina/creatinina de 949 mg/g. El tractament basal va incloure un inhibidor de l'enzim conversiu d'angiotensina (IECA) o antagonista del receptor de l'angiotensina II (ARA-II) en un 98% dels pacients, un 44% rebien diürètics i un 65% estatines. El 67,5% dels participants tenien DM2, un 37,5% dels pacients tenien antecedents de malaltia CV en el moment d'inclusió i un 11% IC. Es van excloure els pacients amb DM1, nefritis lúpica, poliquistosi renal i vasculitis associada a anticossos citoplasmàtics anti-neutròfils.
- Durant l'estudi (mediana de seguiment de 2,4 anys) es van observar diferències estadísticament significatives en l'aparició d'esdeveniments de la variable primària (14,5% en el grup PBO i 9,2% en el grup de DAPA), la qual cosa representa una reducció relativa del 39% del risc de progressió de la MRC amb un NNT de 19 pacients al llarg del període d'estudi.
- Els resultats individuals dels components de la variable primària i els de les variables secundàries són consistents amb els resultats de la variable primària. Les diferències entre DAPA i PBO en la mortalitat renal o d'origen CV no són significatives, mentre que sí que s'observa una diferència estadísticament significativa en la mortalitat per qualsevol causa a favor de DAPA. Aquestes variables, però, són secundàries i només permeten establir hipòtesis.
- No es van detectar nous problemes de seguretat rellevants en els pacients amb MRC respecte al perfil de seguretat ja conegut en població amb DM2 i IC. Els esdeveniments adversos d'especial interès més freqüents van ser els relacionats amb la depleció de volum (hipotensió, deshidratació i hipovolèmia) (5,6%-3,9%) i les infeccions del tracte urinari complicades (1,3%-0,8%).
- Les dades en pacients d'edat avançada són limitades (11,3% dels pacients ≥ 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 de DAPA és molt superior al dels inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina (IECA) (+269% a +3.659%) i als dels antagonistes del receptor de l'angiotensina II (ARA-II) (+181% a +729%). Per a més detalls sobre l'anàlisi dels aspectes farmacoeconòmics, consultar el punt 8 de l'informe.
- El finançament de DAPA per a la MRC en el Sistema Nacional de Salut està restringit per pacients adults amb malaltia renal crònica (TFGe ≥ 25 i ≤ 75 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), amb DM2 o sense, que tinguin un QAC entre 200 i 5.000 mg/g i evidència d'augment del QAC durant 3 mesos o més, i que no estiguin controlats malgrat el tractament amb dosis estables optimitzades de teràpies de primera línia (IECA o ARA-II).

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 malaltia renal crònica (MRC) és un terme genèric que engloba un conjunt de malalties heterogènies que afecten l'estructura i la funció renal. Es defineix, independentment del diagnòstic clínic, com la presència durant almenys 3 mesos i amb implicacions per la salut de:

- Reducció del filtrat glomerular (FG)  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , o
- Dany renal definit per la presència d'alteracions estructurals o funcionals del ronyó.

La MRC té una prevalença al voltant del 10-15% al nostre entorn, que incrementa amb l'edat (37,3% en  $\geq 65$  anys), és més elevada en els homes en comparació amb les dones, i en pacients amb malalties cardiovasculars (CV).<sup>1-3</sup> Quant a la mortalitat, es calcula que se situa al voltant del 9% i que ha crescut quasi un 30% en la última dècada.<sup>2,4</sup> A més, la MRC s'associa a diverses complicacions, les més freqüents de les quals són la hipertensió arterial (HTA), l'anèmia, l'hiperparatiroidisme, l'hiperfosfatèmia, el dèficit de vitamina D, l'acidosi i l'hipoalbuminèmia.<sup>5</sup>

La MRC representa un problema de salut important ja que s'associa a un major risc de presentar insuficiència cardíaca (IC), mort prematura, malaltia renal terminal (MRT) i de necessitat de tractament renal substitutiu. Un estudi va estimar que les persones que requerien diàlisi o que han rebut un trasplantament renal (és a dir, el 0,1% de la població a Espanya) al 2016 consumien un 2-5% del pressupost sanitari.<sup>3,4</sup> Les principals causes de la MRC són la diabetis *mellitus* (DM) (33%), l'HTA (18%), les glomerulonefritis d'etiologies diferents (17,5%) i d'altres factors com l'envelliment, les malalties CV o el tabaquisme.<sup>2,6,7</sup>

Quant als factors de risc per a la progressió de la MRC, els principals són la HTA, la proteïnúria persistent, el mal control glucèmic en els pacients amb DM, el tabaquisme i l'ús de fàrmacs nefrotòxics.

El FG és acceptat com el millor índex de funció renal i el mètode preferent per a la seva estimació és la fórmula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration). Aquesta estima la taxa de FG (TFGe) considerant la creatinina (Cr) sèrica, l'edat, el sexe i l'ètnia del pacient.<sup>3,8</sup>

El dany renal pot ser identificat de manera directa o indirecta per la presència de diferents marcadors. A la pràctica, el marcador avaluat amb més freqüència és l'albuminúria. Per a la seva determinació es recomana emprar el valor absolut del quocient albúmina/creatinina (QAC) en una mostra aïllada d'orina, preferentment amb la primera micció del matí.<sup>3</sup>

La KDIGO va establir uns graus de risc basats en la TFGe i l'albuminúria (vegeu la figura 1). Cal tenir en compte que el pronòstic individual variarà també en funció de la causa de MRC i dels factors de risc o comorbiditats associades. Juntament amb el diagnòstic, l'estadiatge d'acord amb el TFGe i l'albuminúria permet guiar l'actitud terapèutica davant la MRC, la freqüència de monitoratge i els seus criteris de derivació a l'especialista.<sup>3,8</sup>

Figura 1. Pronòstic de la MRC en funció de la TFGe i l'albuminúria<sup>3,8</sup>

		Categories d'albuminúria <sup>a</sup>				
		Descripció i rangs				
		A1	A2	A3		
		Normal o lleugerament elevada	Moderadament elevada	Molt elevada		
		< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol		
Categories FG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) Descripció i rang	G1	Normal o elevat	≥ 90	No MRC en absència de dany renal		
	G2	Lleugerament disminuït	60-89			
	G3a	Lleu a moderadament disminuït	45-59			
	G3b	Moderada a greument disminuït	30-44			
	G4	Greument disminuït	15-29			
	G5	Insuficiència renal avançada	< 15			

Els colors mostren el risc de complicacions específiques de la malaltia renal, risc de progressió i risc cardiovascular. Verd: baix risc o risc de referència (en absència de dany renal, no es pot catalogar de MRC); groc: risc moderat; taronja: risc alt; vermell: risc molt alt.

<sup>a</sup> L'albuminúria s'expressa com a quocient albúmina/creatinina.

## 2.2. Tractament de la malaltia

L'objectiu del tractament de la MRC és prevenir i alentar la progressió de la MRC, reduir el risc de malaltia CV i prevenir i tractar les complicacions associades.<sup>3</sup> El maneig del pacient amb MRC ha de ser integral i contempla les mesures higiènic-dietètiques i el tractament farmacològic.

Les estratègies inclouen modificacions de l'estil de vida, el control de la pressió arterial (PA) i el bloqueig del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). A més, també és important el control d'altres paràmetres metabòlics com la glucèmia, l'àcid úric, l'acidosi i la dislipèmia, que en alguns casos poden requerir intervencions farmacològiques.<sup>3,8</sup>

És important introduir estils de vida saludables per a millorar la salut CV com l'abandonament de l'hàbit tabàquic, realitzar activitat física regular i assolir i mantenir un pes saludable. Pel que fa a la dieta, es recomana seguir una dieta hiposòdica i assegurar una ingesta proteica moderada. En fases avançades (fonamentalment G4-5), és necessari realitzar consells dietètics específics en relació amb el potassi, fòsfat i ingesta calòrica i proteica que requereixen d'atenció individualitzada i especialitzada.<sup>3,9</sup>

Quant al control de la PA, en general, es recomana un objectiu de pressió arterial < 140/90 mmHg, que cal individualitzar en funció de l'edat, l'albuminúria i la tolerabilitat. En cas d'albuminúria molt elevada (categoria A3), l'objectiu de PA és de < 130/80 mmHg.

Els fàrmacs antihipertensius d'elecció en pacients amb MRC són els inhibidors de l'enzim conversiu d'angiotensina (IECA) i antagonistes del receptor de l'angiotensina II (ARA-II) quan existeix intolerància als anteriors.<sup>3</sup> En presència de nivells d'albuminúria moderadament elevada o molt elevada (categories A2 i A3) el bloqueig del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) és l'estratègia de reducció de la pressió arterial més eficaç per reduir el risc de malalties renals i CV tant en pacients diabètics com no diabètics.<sup>3,8</sup> L'associació de dos fàrmacs amb acció sobre el SRAA no es recomana ja que s'ha associat a un increment en la incidència d'efectes

adversos.<sup>3,8</sup> Independentment de l'elecció del tipus de fàrmac per a la primera línia de tractament, la majoria dels pacients requeriran més d'un fàrmac antihipertensiu per al control adequat de la HTA. En pacients d'edat avançada el tractament antihipertensiu s'ha d'individualitzar, ha de ser escalonat, i cal vigilar els possibles efectes adversos com els trastorns electrolítics, l'agudització de la insuficiència renal o la hipotensió ortostàtica.<sup>5,8</sup>

Per últim, si la malaltia progressa i assoleix la situació d'insuficiència renal terminal o l'estadi G5 s'ha de plantejar un tractament substitutiu, ja sigui un trasplantament renal o diàlisi, o un tractament conservador, que es centra en frenar la disminució de la funció renal, gestionar activament els símptomes i oferir cures pal·liatives.<sup>8</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 hipoglucemians. L'estudi DECLARE-TIMI<sup>10</sup> realitzat en pacients amb DM2 i risc CV elevat, amb l'objectiu d'avaluar la seguretat CV de DAPA va incorporar una variable secundària combinada (que va incloure una disminució sostinguda  $\geq 40\%$  en la TFGe a  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, malaltia renal terminal o mort per causa renal o CV), l'anàlisi de la qual va mostrar la superioritat de DAPA davant de PBO. Aquesta observacions, juntament amb els resultats de l'estudi CREDENCE<sup>11</sup> de canagliflozina en pacients amb nefropatia diabètica (vegeu annex 2), van generar la hipòtesi que DAPA podria tenir un paper beneficiós en la MRC independent del control glucèmic i es va posar en marxa el programa de desenvolupament de DAPA per al tractament de la MRC. Paral·lelament, a finals de novembre de 2020 DAPA va ser autoritzada per la EMA per al tractament de la IC crònica amb fracció d'ejecció reduïda en adults ([vegeu informe tècnic](#)).

### 3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques de la DAPA

Laboratori	AstraZeneca AB
Presentacions	Edistride® i Forxiga® 10 mg, comprimits recoberts
Excipients de declaració obligatòria	Lactosa monohidrat
Codi ATC	A10BK03
Procediment d'autorització	Centralitzat
Data de comercialització	DM2: 01.12.2013 MRC: 01.02.2023
Condicions de dispensació	<p>Medicament amb recepta mèdica. Aportació reduïda.</p> <p><u>Indicació finançada restringida:</u> Tractament de la MRC (taxa de filtrat glomerular estimat [TFGe] <math>\geq 25</math> i <math>\leq 75</math> ml/min/1,73m<sup>2</sup>), en pacients adults amb DM2 o sense, - amb valors de quocient albúmina urinària/creatinina (QAC) entre <b>200 i 5.000 mg/g</b> i <b>evidència d'augment del QAC</b> durant 3 mesos o més i que <b>no estiguin controlats</b> malgrat el tractament amb dosis estables optimitzades de teràpies de primera línia (<b>IECA o ARA-II</b>).</p>

**ARA-II:** antagonista del receptor d'angiotensina II; **DM2:** diabetis *mellitus* tipus 2; **IECA:** inhibidor de l'enzim conversiu de l'angiotensina; **MRC:** malaltia renal crònica; **QAC:** quocient albúmina urinària/creatinina; **TFGe:** taxa de filtrat glomerular estimada.

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#)<sup>12</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 (INS), 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. S'ha suggerit que els seus efectes a nivell renal poden ser seguts a una vasoconstricció autoregulatora secundària de les arterioles glomerulars aferents (mitjançant un augment local de l'angiotensina II).<sup>13</sup>

### 3.2. Indicacions i data d'autorització

**EMA/AEMPS** (05.08.2021)<sup>6</sup>:

Tractament de la malaltia renal crònica en adults.

**FDA** (30.04.2021)<sup>14</sup>:

Indicat per a reduir el risc de disminució sostinguda de la taxa de filtració glomerular estimada, de malaltia renal terminal, de mort cardiovascular i d'hospitalització per insuficiència cardíaca en adults amb malaltia renal crònica amb risc de progressió.

### 3.3. Posologia i forma d'administració

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

En l'estudi en el qual es basa l'aprovació de la indicació en MRC, DAPA es va administrar juntament amb altres fàrmacs per al tractament de la MRC.

Quan la DAPA s'administra en pacients diabètics en combinació amb INS 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>15</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. No es recomana iniciar el tractament amb DAPA en pacients amb IR greu (TFGe < 25 mL/min /1,73 m <sup>2</sup> ) atès que l'experiència 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 tercer trimestre de l'embaràs. No s'ha d'administrar durant el segon i tercer trimestre i s'ha de discontinuar en dones embarassades. DAPA no s'ha d'utilitzar durant la lactància.

**DAPA:** dapagliflozina; **IC:** insuficiència cardíaca; **MRC:** malaltia renal crònica; **TFGe:** taxa de filtrat glomerular estimada.



### **3.5. Dades farmacocinètiques**

Després de l'administració per via oral en dejuni, 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 principis de novembre de 2021. L'evidència disponible sobre l'eficàcia i la seguretat de DAPA per al tractament de la MRC prové d'un assaig clínic aleatoritzat (ACA) de fase III, controlat amb PBO, afegit al tractament de base de la MRC, en el qual s'avalua l'efecte del tractament amb una variable combinada que va incloure el temps fins a una disminució sostinguda de la TFGe d'almenys el 50%, malaltia renal en fase terminal o la mort per causes renals o CV (**DAPA-CKD**; EudraCT2016-003896-24; NCT03036150).<sup>16</sup>

Les característiques principals de l'ACA pivot es descriuen a la taula 3.

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

A l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR<sup>6</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-CKD

**Taula 3. Característiques principals de l'estudi DAPA-CKD**

Disseny
<ul style="list-style-type: none"> <li>– ACA, MC, CD, assignació 1:1</li> <li>– Aleatorització estratificada segons la regió geogràfica, la presència de DM i el QAC (<math>&gt; 1.000</math> o <math>\leq 1.000</math> mg/g)</li> <li>– Període de cribratge de 14 dies</li> <li>– Durada del període de tractament: estudi guiat per esdeveniments (N estimada 4.000 per tal de detectar 681 esdeveniments de la variable primària), previst 45 mesos</li> </ul>
Població
<ul style="list-style-type: none"> <li>– <math>\geq 18</math> anys</li> <li>– TFGe <math>\geq 25</math> i <math>\leq 75</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup>‡</li> <li>– QAC <math>\geq 200</math> i <math>\leq 5.000</math> mg/g i evidència d'augment de l'albuminúria durant 3 mesos o més<sup>£</sup></li> <li>– Tractament estable amb IECA o ARA-II, a la dosi diària màxima tolerada pel pacient, almenys durant les 4 setmanes prèvies a la inclusió a l'estudi, excepte contraindicació.* #</li> <li>– Es van <u>excloure els</u> pacients amb poliquistosi renal, nefropatia lúpica o vasculitis associada a anticossos citoplasmàtics anti-neutròfils, pacients que haguessin rebut en els 6 mesos previs tractament amb citotòxics, immunosupressors o altres immunoteràpies per una malaltia renal primària o secundària, pacients amb DM tipus 1, esdeveniments CV en les 12 setmanes prèvies a la inclusió i pacients amb IC NYHA classe IV al moment de la inclusió. També es van excloure els pacients en tractament amb un ISGLT2 en les 8 setmanes prèvies.</li> </ul> <p>‡ Calculada amb la fórmula CKD-EPI</p> <p>£ Un cop havien passat 8 mesos des de la inclusió del primer pacient es va decidir modificar al protocol inicial per tal de clarificar aquest criteri d'inclusió i especificar que es requeria d'evidència d'un augment de l'albuminúria durant 3 mesos o més.</p> <p>* Es permetia la inclusió a aquells pacients en els quals es documentés la incapacitat de rebre tractament amb IECA o ARA-II.</p> <p># Es permetia el tractament concomitant amb altres SRAA (inhibidors de la renina, antagonistes del receptor de mineralocorticoides), diürètics, quelants del fòsfor o del potassi i altres tractaments de la malaltia renal subjacent.</p>

**Grups de tractament**

- DAPA 10 mg/dia\*
- PBO

\*Es permetia la reducció de la dosi a 5 mg de DAPA si estava indicat clínicament. En aquests casos, la dosi es va tornar a augmentar o es va tornar a introduir la dosi de 10 mg (o un PBO coincident), tan aviat com l'estat del pacient va ser estable, segons l'investigador.

Ambdós tractaments s'afegien al tractament de la MRC que ja duia el pacient.

Tots els pacients havien de rebre tractament pels factors de risc CV (per exemple, HTA, dislipèmies i tractament antitrombòtic), DM i complicacions de la MRC (per exemple, hiperfosfatèmia, hiperparatiroidisme, hiperpotasèmia, acidosi i anèmia).

Els pacients amb DM tipus 2 havien d'estar tractats segons les guies de referència i es permetien ajustos del tractament si així ho indicava el professional que tractava la DM tipus 2.

**Variables**Principal

- Temps fins a la primera aparició d'algun dels components de la variable combinada<sup>‡</sup>:
  - disminució sostinguda de la TFGe  $\geq$  50%
  - malaltia renal terminal (diàlisi, trasplantament renal o TFGe sostinguda de  $<$  15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)
  - mort per causa renal
  - mort per causa CV

Secundàries

- Temps fins a la primera aparició d'algun dels components de la variable combinada<sup>‡</sup>:
  - disminució sostinguda de la TFGe  $\geq$  50%
  - malaltia renal terminal (diàlisi, trasplantament renal o TFGe sostinguda de  $<$  15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)
  - mort per causa renal
- Temps fins a l'aparició de: hospitalització per IC o mort per causa CV<sup>‡</sup>
- Temps fins a l'aparició de: mort per qualsevol causa<sup>‡</sup>

Adicionalment es van incloure un conjunt de variables exploratòries, d'entre les que destaquen:

- Canvis des del basal en la puntuació total del *Kidney Disease Quality of Life-36* (KDQOL-36) (qüestionari autoadministrat de qualitat de vida específic per la MRC en que cada un dels 36 ítems és puntuat de 0 a 100, de manera que puntuacions més altes indiquen major qualitat de vida relacionada amb la salut)
- Canvis en l'estat de salut mesurat amb el qüestionari EQ-5D-5L (qüestionari autoadministrat de qualitat de vida en que cada un dels 5 nivells és puntuat de 1 a 5, de manera que puntuacions més altes indiquen major qualitat de vida relacionada amb la salut)
- Canvis des del basal en el QAC

**ARA-II:** antagonista del receptor d'angiotensina II; **ACA:** assaig clínic aleatoritzat; **CD:** cegament doble; **CV:** cardiovascular; **DAPA:** dapagliflozina; **DM:** diabetis *mellitus*; **IC:** insuficiència cardíaca; **HTA:** hipertensió arterial; **IECA:** inhibidor de l'enzim conversiu de l'angiotensina; **ISLGT2:** inhibidor del cotransportador de sodi-glucosa tipus 2; **MC:** multicèntric; **MRC:** malaltia renal crònica; **NYHA:** *New York Heart Association*; **PBO:** placebo; **QAC:** quocient albúmina urinària/creatinina; **TFGe:** taxa de filtrat glomerular estimada.

<sup>‡</sup> L'anàlisi es va realitzar mitjançant una anàlisi de supervivència amb un model de regressió de Cox<sup>17</sup>

L'anàlisi de la variable principal i les secundàries es va fer segons una jerarquització preespecificada amb l'ordre de les variables que es mostra en 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 DAPA-CKD va incloure pacients amb MRC, amb una TFG<sub>e</sub> ≥ 25 i ≤ 75 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> i micro o macroalbuminúria. Els pacients havien de dur tractament estàndard per a la MRC estable en les darreres quatre setmanes. Es van excloure pacients amb DM tipus 1, poliquistosi renal, nefritis lúpica o vasculitis associada a anticossos citoplasmàtics anti-neutròfils, i els tractats prèviament 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 DAPA-CKD**

	DAPA N = 2.152	PBO N = 2.152
<b>Dones, n (%)</b>	709 (32,9)	716 (33,3)
<b>Edat (anys), mitjana (DE)</b>	61,8 (12,1)	61,9 (12,1)
> 65 anys, n (%)	905 (42,1)	913 (42,4)
> 75 anys, n (%)	242 (11,3)	246 (11,4)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), mitjana (DE)</b>	29,4 (6,0)	29,6 (6,3)
<b>PAS (mmHg), mitjana (DE)</b>	136,7 (17,5)	137,4 (17,3)
<b>PAD (mmHg), mitjana (DE)</b>	77,5 (10,7)	77,5 (10,3)
<b>Raça blanca, n (%)</b>	1.124 (52,2)	1.166 (54,2)
<b>TFGe (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), mitjana (DE)</b>	43,2 (12,3)	43,0 (12,4)
≥ 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	234 (10,9)	220 (10,2)
45 a < 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	646 (30,0)	682 (31,7)
30 a < 45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	979 (45,5)	919 (42,7)
< 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	293 (13,6)	331 (15,4)
<b>QAC (mg/g), mediana (RIQ)</b>	964 (472 – 1.903)	934 (482 – 1.868)
> 1.000 mg/g, n (%)	1.048 (48,7)	1.031 (47,9)
<b>Etiologia de la MRC més probable (segons criteri clínic), n (%)</b>		
Nefropatia diabètica	1.271 (59,1)	1.239 (57,6)
Nefropatia isquèmica/hipertensiva	324 (15,1)	363 (16,9)
Glomerulonefritis crònica	343 (15,9)	352 (16,4)
Altres / desconeguda	214 (9,9)	198 (9,2)
<b>Tractament previ, n (%)</b>		
IECA	673 (31,3)	681 (31,6)
ARA-II	1.444 (67,1)	1.426 (66,3)
Diürètics	928 (43,1)	954 (44,3)
Estatines	1.395 (64,8)	1.399 (65,0)
<b>DM2*, n (%)</b>	1.455 (67,6)	1.451 (67,4)
<b>Malaltia CV**, n (%)</b>	813 (37,8)	797 (37,0)
<b>IC, n (%)</b>	235 (10,9)	233 (10,8)

**ARA-II:** antagonista dels receptors de l'angiotensina II; **CV:** cardiovascular; **DAPA:** dapagliflozina; **DE:** desviació estàndard; **DM2:** diabetis *mellitus* tipus II; **IC:** insuficiència cardíaca; **IECA:** inhibidor de l'enzim conversiu de l'angiotensina; **IMC:** índex de massa corporal; **MRC:** malaltia renal crònica; **PAS:** pressió arterial sistòlica; **PAD:** pressió arterial diastòlica; **PBO:** placebo; **QAC:** quocient albúmina urinària/creatinina; **RIQ:** rang interquartil; **TFGe:** taxa de filtrat glomerular estimada.

\* Un 94% dels pacients amb DM2 estaven tractats amb anti-diabètics. El fàrmac anti-diabètic més utilitzat era la INS (55,4%), seguit de metformina (42,8%), sulfonilurees (26,6%), inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4 (25,5%), agonistes del receptor del pèptid similar al glucagó-1 (4,2%), inhibidors de l'alfaglicosidasa (3,4%) i tiazolidinediones (3,1%).<sup>18</sup>

\*\* inclou antecedents de malaltia arterial perifèrica, angina de pit, infart de miocardi, intervenció coronària percutània, *bypass* de l'artèria coronària, IC, cardiopatia valvular, aneurisma d'aorta abdominal, fibril·lació auricular, *flutter* auricular, ictus isquèmic, atac isquèmic transitori, ictus hemorràgic, estenosi de l'artèria caròtida, implantació de marcapassos cardíac, *stent* vascular, estenosi de l'artèria coronària, arítmia ventricular, cardioversor-desfibril·lador implantable, revascularització no coronària o amputació quirúrgica.

### 5.1.3. Resultats dels ACA

L'estudi es va interrompre de forma prematura per recomanació d'un comitè independent de seguiment de les dades degut als bons resultats observats durant una de les revisions regulars al llarg de l'estudi, quan havien ocorregut 408 esdeveniments de la variable primària, i la base de dades final va incloure 509 esdeveniments.

Al llarg del període de l'estudi (mediana de seguiment de 2,4 anys), van aparèixer 197 esdeveniments (9,2%) de la variable primària en el grup de DAPA i 312 (14,5%) en el grup de PBO. La taxa anual per DAPA va ser del **4,6%** i per PBO del **7,5%**. A la representació de les corbes de *Kaplan-Meier* s'observa que les corbes de la variable primària es separen des de l'inici (als 4 mesos), especialment a conseqüència d'episodis de disminució sostinguda de  $\geq 50\%$  en la TFGe i de malaltia renal terminal.

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

**Taula 5. Resultats principals de l'estudi DAPA-CKD**

	DAPA n (%) N = 2.152	PBO n (%) N = 2.152	DAPA Taxa anual	PBO Taxa anual	HR (IC 95%)	p	NNT
<b>VARIABLE PRINCIPAL</b>							
<b>Temps fins a la primera aparició d'algun dels <u>components</u> de la variable combinada</b>	<b>197 (9,2)</b>	<b>312 (14,5)</b>	<b>4,6%</b>	<b>7,5%</b>	<b>0,61 (0,51 a 0,72)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>19</b>
Components de la variable principal:							
Disminució sostinguda de la TFGe $\geq 50\%$	112 (5,2)	312 (14,2)	2,6%	4,8%	0,53 (0,42 a 0,67)	-	-
Malaltia renal terminal	109 (5,1)	201 (9,3)	2,5%	3,8%	0,64 (0,50 a 0,82)	-	-
Mort per causa renal	2 (< 0,1)	6 (0,3)	0,0%	0,1%	-	-	-
Mort per causa CV	65 (3,0)	80 (3,7)	1,4%	1,7%	0,81 (0,58 a 1,12)	-	-
<b>VARIABLES SECUNDÀRIES</b>							
<b>Temps fins a la primera aparició d'algun dels components de la variable combinada que va incloure: disminució sostinguda de la TFGe <math>\geq 50\%</math>, malaltia renal terminal o mort per causa renal</b>	<b>142 (6,6)</b>	<b>243 (11,3)</b>	<b>3,3%</b>	<b>5,8%</b>	<b>0,56 (0,45 a 0,68)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>21</b>
<b>Temps fins a l'aparició de: hospitalització per IC o mort per causa CV</b>	<b>100 (4,6)</b>	<b>138 (6,4)</b>	<b>2,2%</b>	<b>3,0%</b>	<b>0,71 (0,55 a 0,92)</b>	<b>0,009</b>	<b>56</b>
<b>Temps fins a l'aparició de: mort per qualsevol causa</b>	<b>101 (4,7)</b>	<b>146 (6,8)</b>	<b>2,2%</b>	<b>3,1%</b>	<b>0,69 (0,53 a 0,88)</b>	<b>0,004</b>	<b>48</b>

CV: cardiovascular; DAPA: dapagliflozina; HR: *hazard ratio*; IC: insuficiència cardíaca; IC 95%: interval de confiança del 95%; NNT: nombre necessari a tractar (calculat per als 2,4 anys de durada de l'estudi); PBO: placebo; TFGe: taxa de filtrat glomerular estimada.

Tal i com s'ha descrit prèviament amb els ISGLT2, a l'inici del tractament es va observar una caiguda de la TFGe en el grup de DAPA en comparació amb PBO, que posteriorment va revertir progressivament a partir de la segona setmana i fins als 12-14 mesos, quan DAPA va mostrar una diferència respecte al valor basal de la TFGe menor que PBO. Als 30 mesos la **mitjana de reducció respecte al valor basal de la TFGe** va ser de -2,86 i -3,79 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/any pels grups de DAPA i PBO, respectivament.

Als 36 mesos, la mitjana ajustada del canvi percentual en el **QAC** (mg/g) va ser del -41,1% per DAPA i del -20,1% per PBO, que representa una diferència entre grups de tractament del -26,3% (IC95% -36,8 a -14,0). Una anàlisi preespecificada<sup>19</sup> mostra que la reducció en el QAC es produeix poc després d'iniciar el tractament, i que aquesta es manté al llarg de l'estudi.

Per tal d'estimar l'efecte sobre la **insuficiència renal aguda**, es va avaluar com a variable exploratòria la duplicació de la Cr sèrica entre dues visites de l'estudi. Els resultats suggereixen una reducció del risc a favor de DAPA (HR 0,68 [IC95% 0,49 a 0,94]).

Adicionalment es van avaluar una sèrie de variables exploratòries als 36 mesos. DAPA va mostrar una reducció de la pressió arterial sistòlica (PAS) al llarg de l'estudi, amb una diferència mitjana respecte a PBO de -2,21 a -3,68 mmHg, i una reducció del pes major que amb PBO (diferència de -0,80 kg). No hi va haver canvis clínicament rellevants en la pressió arterial diastòlica (PAD) ni en la freqüència del pols en cap dels grups de tractament. En el subgrup de pacients amb DM2 el percentatge de canvi de l'HbA1c als 16 mesos va ser superior amb DAPA (diferències respecte PBO d'entre -0,05% i -0,24%), mentre que entre els mesos 20 i 36 no hi va haver diferències entre grups.

Quant a les variables que avaluaven els canvis en la qualitat de vida o l'estat de salut, no es van observar diferències clínicament rellevants respecte les puntuacions basals als 12, 24 i 36 mesos en cap dels dos braços de tractament.

### Anàlisi de subgrups

El benefici de la DAPA en la reducció de la variable primària combinada va ser consistent en tot els subgrups avaluats, entre els que s'inclouen subgrups segons l'edat ( $\leq 65$ ,  $> 65$  anys), la TFGe ( $< 30$ ,  $\geq 30$ ,  $< 45$ ,  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), el QAC ( $\leq 1000$ ,  $> 1000$  mg/g) i segons la regió geogràfica o la raça. Únicament es va observar un valor de p d'interacció significativa en l'anàlisi de subgrups segons la PAS ( $\leq 130$  mmHg,  $> 130$  mmHg), en el que la magnitud de l'efecte va ser superior en pacients amb una PAS basal  $\leq 130$  mmHg, tot i que per a ambdós subgrups es va observar un efecte superior amb DAPA.

Els resultats per a la variable primària també van ser consistents en subgrups de pacients amb DM2 (HR 0,64 [IC95% 0,52 a 0,79]) i sense DM2 (HR 0,50 [IC95% 0,35 a 0,72]), i en pacients amb IC (HR 0,58 [IC95% 0,37 a 0,91]) i sense (HR 0,62 [IC95% 0,51 a 0,75]).<sup>20</sup>

Les anàlisis de subgrups també van mostrar que el benefici del tractament observat amb DAPA era coherent en les diferents etiologies de la MRC dels pacients inclosos.

## 6. Avaluació de la seguretat

### 6.1. Esdeveniments adversos (EA)

En l'estudi DAPA-CKD, 2.149 pacients van rebre com a mínim una dosi de DAPA i 2.419 pacients una dosi de PBO. L'exposició mitjana a la medicació de l'estudi (DAPA o PBO) va ser d'uns 27 mesos en ambdós grups de tractament, amb un 85-87% dels pacients tractats durant almenys un any i un 62-63% durant dos anys.

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

La taula següent resumeix els EA que es van observar durant l'estudi DAPA-CKD:

**Taula 6. Resultats de seguretat de l'estudi DAPA-CKD**

EA <sup>‡</sup>	DAPA n (%) N = 2.149	PBO n (%) N = 2.149
<b>EA greu</b>	594 (27,6)	674 (31,4)
<b>EA mortal</b>	67 (3,1)	85 (4,0)
<b>EA relacionat amb el tractament</b>	275 (12,8)	222 (10,3)
<b>EA d'especial interès</b>		
<b>Amputacions*</b>	35 (1,6)	39 (1,8)
<b>Cetoacidosi diabètica**</b>	0 (0,0)	2 (< 0,1)
<b>EA simptomàtic relacionat amb depleció de volum</b>	120 (5,6)	84 (3,9)
hipotensió	47 (2,2)	28 (1,3)
hipovolèmia	37 (1,7)	21 (1,0)
<b>Hipoglucèmia greu***</b>	14 (0,7)	28 (1,3)
<b>Infeccions del tracte urinari complicades</b>	29 (1,3)	18 (0,8)
<b>Infeccions genitals complicades</b>	3 (0,1)	0 (0,0)
<b>Fractura</b>	85 (4,0)	69 (3,2)
<b>EA renal</b>	144 (6,7)	169 (7,9)

<sup>‡</sup>inclou EA que van aparèixer entre la data de la primera dosi i fins a 30 dies després de l'última dosi del fàrmac d'estudi, excepte per els EA d'amputacions i fractures, en els que es consideren tots els EA amb inici durant o després de la primera dosi del fàrmac, independentment de si els pacients estaven en tractament amb el fàrmac d'estudi o no en el moment de l'EA.

\* Inclou amputacions quirúrgiques, no quirúrgiques i espontànies. S'exclouen les amputacions traumàtiques.

\*\* confirmada o probable.

\*\*\* EA d'hipoglucèmia confirmat per l'investigador amb símptomes de deteriorament sever de la consciència o del comportament, necessitat d'assistència externa, intervenció per tractar la hipoglucèmia i recuperació ràpida dels símptomes aguts després de la intervenció.

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

#### Cetoacidosi diabètica (CAD)

Al llarg de l'estudi es van enregistrar 42 episodis potencials de CAD en pacients amb DM (22 en el grup de DAPA i 20 en el grup PBO). D'aquests, només 2 (en el grup PBO) es van confirmar com a CAD definitiva i cap dels dos va ser mortal.

#### Hipoglucèmies

En el subgrup de pacients amb DM, 14 pacients (0,7%) del grup de DAPA i 28 (1,3%) del grup PBO van experimentar esdeveniments hipoglucèmics greus (0,31 i 0,64 esdeveniments per 100

pacients-any, respectivament). Tots els casos van ocórrer en pacients que rebien tractament amb SU o INS, o una combinació d'aquestes, excepte en 1 pacient del grup DAPA i 3 pacients del grup PBO. No es va comunicar cap cas d'hipoglucèmia en pacients sense DM.

### Fractures

En 85 (4,0%) pacients i 69 (3,2%) pacients dels grups tractats amb DAPA i PBO, respectivament, es van registrar fractures (1,75 i 1,43 esdeveniments per 100 pacients-any). D'aquestes, 40 (1,9%) en el grup tractat amb DAPA i 28 (1,3%) en el grup PBO van ser EA greus i únicament 4 (0,2%) i 3 (0,1%), respectivament, van ser considerades possiblement relacionades amb el tractament segons els investigadors. A més, una anàlisi posterior va determinar que la incidència de fractures osteoporòtiques estava equilibrada entre els grups (1,2% vs. 1,1%) i la ubicació de les fractures variava sense un patró específic.

Es va avaluar si els pacients amb una fractura tenien notificat algun símptoma de depleció de volum dins dels 3 dies anteriors o el dia de la fractura i no es va observar aquest patró. Únicament 2 pacients tractats amb DAPA havien experimentat 1 episodi d'hipotensió i 1 d'hipovolèmia, en ambdós casos el mateix dia de l'inici de la fractura.

### Caigudes

No es disposa de dades sobre el nombre d'episodis de caigudes durant l'estudi DAPA-CKD.

### Infeccions del tracte urinari (ITU)

En el grup tractat amb DAPA es va observar un major nombre d'episodis greus d'ITU en comparació amb el grup PBO (29 [1,3%] vs. 18 [0,8%]). La majoria d'aquests pacients (79%) corresponien al subgrup de pacients que tenien DM2. Hi va haver 6 EA de pielonefritis i 1 de pionefrosi al grup de DAPA i 3 EA de pielonefritis al grup PBO. No es disposa de dades sobre la incidència d'episodis lleus.

### Infeccions genitals

En el grup tractat amb DAPA, 3 pacients amb DM2 van tenir infeccions genitals greus (balanopostitis, infecció urogenital bacteriana i cel·lulitis vulvar), mentre que en el grup PBO no se'n va comunicar cap. No es disposa de dades sobre la incidència d'episodis lleus.

### Amputacions

El nombre de pacients que van tenir almenys una amputació (excloent les traumàtiques) va ser similar en ambdós grups de tractament (1,6% i 1,8% per DAPA i PBO, respectivament), i la taxa d'esdeveniments va ser de 0,72 vs. 0,81 esdeveniments per 100 pacients-any. Pràcticament totes les amputacions van ser quirúrgiques, a les extremitats inferiors i en pacients amb DM2.

El nombre de pacients amb amputacions majors (per sota i per sobre del genoll) va ser superior al grup PBO (20 [51%]) que al grup de DAPA (13 [36%]). D'altra banda, el percentatge de pacients amb EA relacionats amb el risc d'amputació d'extremitats inferiors va ser del 10% per a la DAPA i del 9,3% per al PBO, la majoria dels quals van ser relacionats amb el peu diabètic.

### Gangrena de Fournier

Durant l'estudi es van identificar 3 (0,1%) casos en el grup de DAPA i 3 (0,1%) en el grup PBO



que suggerien infeccions en l'àrea genital o fasciïtis necrotitzant. Un d'aquests casos (en el grup PBO) es va valorar com a gangrena de Fournier.

#### EA relacionat amb depleció de volum

En línia amb el que s'havia observat en assaigs clínics anteriors, el nombre d'EA simptomàtics relacionats amb la depleció de volum va ser numèricament superior en el grup tractat amb DAPA en comparació amb PBO (5,6% vs. 3,9%), i es van considerar possiblement relacionats amb el tractament en un 2,5% i un 1,4% dels pacients tractats amb DAPA i PBO, respectivament. Els episodis van ser majoritàriament lleus (3,6% vs. 2,5%) o moderats (2,1% vs. 1,2%), mentre que la incidència d'EA greus va ser similar per a ambdós grups (0,7%). Les diferències entre grups anteriorment mencionades també es van observar en el subgrup de pacients amb DM, sense DM i en els subgrups de pacients amb una TFG<sub>e</sub> de < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> i ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. En canvi, no es van observar en el subgrup de pacients amb una TFG<sub>e</sub> de < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. La majoria d'EA relacionats amb la depleció de volum van ser episodis d'hipotensió i d'hipovolèmia.

En relació amb l'edat, les incidències en pacients ≤ 65 anys van ser del 5,1% i el 3,6% amb DAPA i PBO (diferència de l'1,4%), mentre que en pacients > 65 anys van ser del 6,3% i 4,4%, respectivament (diferència de l'1,9%).

#### Proves de laboratori, signes vitals i pes corporal

Pel que fa als paràmetres hematològics, es van observar increments en els nivells d'hemoglobina i en l'hematòcrit al grup tractat amb DAPA i aquests no es van observar en el grup PBO. Els canvis observats en els paràmetres de la funció renal, en la PAS, la PAD, la freqüència cardíaca i el pes corporal s'expliquen en 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 o sense DM2 i segons els valors de la TFG<sub>e</sub> basal.

#### Pacients amb DM2

En general, els pacients amb DM2 van presentar més EA greus que els pacients no diabètics, així com un major nombre d'EA d'hipoglucèmies greus, EA relacionats amb la depleció de volum, ITU i infeccions genitals, EA renals, EA relacionats amb les amputacions i fractures.

#### Pacients d'edat avançada

En pacients > 65 anys, respecte al subgrup de pacients ≤ 65 anys, es va observar una major incidència d'EA greus i mortals, així com d'hipoglucèmies greus, EA relacionats amb la depleció de volum, EA renals i fractures, tant al grup tractat amb DAPA com al grup PBO

#### Pacients en estadi G3b-G4

Respecte als pacients amb una TFG<sub>e</sub> més preservada, en els subgrups de pacients en estadi G3b-G4 de la MRC hi haver una incidència superior d'EA greus i mortals, així com d'EA renals i fractures tant al grup tractat amb DAPA com al grup PBO. Pel contrari, la incidència d'EA relacionats amb amputacions va ser major en pacients amb estadis menys avançats de la malaltia.

### 6.1.3. Esdeveniments adversos greus

Es van enregistrar menys EA greus en el grup de DAPA (27,6%) que en el grup PBO (31,4%). Els EA greus més freqüents van ser la insuficiència renal aguda (1,7% vs. 2,0%), la pneumònia (1,7% vs. 2,7%) i l'aturada cardíaca (1,6% vs. 2,3%) per DAPA i PBO respectivament.

### 6.1.4. Morts

Tal i com mostra en les taules 5 i 6, els EA mortals van ser menys freqüents en el grup tractat amb DAPA. La majoria de les morts es van produir per causa CV i xoc sèptic en ambdós grups de tractament.

### 6.1.5. Discontinuacions per esdeveniments adversos

El nombre global de discontinuacions per EA va ser similar entre DAPA i PBO (5,5% vs. 5,7%). Els esdeveniments que van motivar la discontinuació del tractament més freqüents van ser EA renals.

## 6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#)<sup>15</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 MRC en pacients amb insuficiència renal greu (TFGe < 25 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) és limitada.
- **DM2:** en pacients tractats amb DAPA per a la MRC 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 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:** 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 MRC la incidència va ser baixa i no es van observar diferències rellevants respecte al grup tractat amb PBO. Abans d'iniciar el tractament amb DAPA s'ha 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 MRC. S'ha d'indicar als pacients que acudeixin al metge 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 als 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 la nansa pot augmentar el risc de deshidratació i hipotensió.
- En combinació amb INS o secretagogs com les SU, DAPA incrementa el risc d'hipoglucèmia i pot ser necessari ajustar la dosi d'aquests.
- 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 risc identificat important la CAD, incloent presentacions de CAD atípiques.

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

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

## 7. Validesa interna i aplicabilitat

L'estudi DAPA-CKD, que sustenta la indicació de DAPA en el tractament de la MRC, 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 DAPA al tractament estàndard optimitzat de la MRC. L'eficàcia es mesura amb una variable primària combinada que va incloure el temps fins a una disminució sostinguda de la TFGe d'almenys el 50%, malaltia renal en fase terminal o la mort per causes renals o CV i, per tant, es considera una variable clínicament rellevant. Les pèrdues de seguiment van ser d'un 13-14% i similars en ambdós grups.

Es van incloure pacients majors de 18 anys amb una TFGe  $\geq 25$  i  $\leq 75$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> i micro o macroalbuminúria. Els pacients presentaven una TFGe de mitjana de 43,1 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> i una mediana del QAC de 949 mg/g. La mitjana d'edat dels pacients va ser al voltant de 62 anys, un 42% tenien > 65 anys, i un 11% tenien > 75 anys. Aproximadament dos terços dels pacients tenien DM2. Cal destacar l'elevat nombre de pèrdues durant la fase de cribatge (3.213/7.517 [43%]) principalment per no complir els criteris d'elegibilitat. Tot i que aquest és un fet habitual en aquest tipus d'estudis, indica que la població inclosa és força seleccionada. Més d'un 97% dels pacients duien tractament amb IECA o ARA-II de base, i destaca l'elevat percentatge de pacients tractats amb ARA-II (66-67%). Un 43-44% dels pacients també duien tractament diürètic i un 65% rebia tractament hipolipemiant amb estatines.

D'altra banda, es van excloure els pacients amb algunes malalties que poden ser causants de la MRC com DM1, nefritis lúpica, poliquistosi renal i vasculitis associada a anticossos citoplasmàtics anti-neutròfils. Per tant, es tracta d'una població de pacients seleccionada que limita l'extrapolació dels resultats a tota la població amb MRC. Hi ha incertesa especialment en l'extrapolació dels resultats de l'estudi DAPA-CKD a pacients que no tenen albuminúria, tot i que l'EMA, en base al coneixement disponible fins al moment, va concloure que sembla plausible que els pacients sense albuminúria es puguin beneficiar del tractament amb DAPA (encara que probablement en menor mesura).

Cal tenir en compte que l'estudi va ser interromput precoçment per recomanació d'un comitè independent de seguiment de les dades a causa de l'eficàcia observada en una anàlisi rutinària de les dades. La interrupció prematura de l'estudi no estava protocol·litzada i, per tant, dificulta la interpretació de la significació estadística de les variables. A més, aquest fet pot contribuir a una possible sobreestimació de l'efecte<sup>21</sup>.

Els resultats de l'estudi mostren que hi ha diferències estadísticament significatives en la taxa anual d'aparició d'esdeveniments de la variable primària (4,6% en el grup de DAPA i 7,5% en el grup PBO), la qual cosa representa una reducció relativa del 39% del risc d'empitjorament de la funció renal, mort per causa renal o CV. La magnitud de l'efecte observat amb DAPA es correspon a un NNT de 19 pacients, la qual cosa es considera un benefici rellevant en la reducció de la malaltia. L'anàlisi dels components de la variable primària mostra que tots els components d'aquesta afavoreixen al grup de DAPA. Les diferències són estadísticament significatives per a les variables de disminució sostinguda de  $\geq 50\%$  en la TFGe i de malaltia renal terminal, que representen la majoria dels esdeveniments, mentre que la contribució de les variables de mortalitat és menor. Per al component de mort renal només es van informar 8 esdeveniments en total (6 per al PBO i 2 per a la DAPA). Així mateix, pel component de la mort CV, l'aparició d'esdeveniments va ser numèricament més baixa al braç de DAPA. Aquesta diferència, però, no va ser estadísticament significativa. Tanmateix, les diferències sí que van ser estadísticament significatives per la variable secundària de mort per qualsevol causa.

Les anàlisis de subgrups van mostrar consistència en els resultats. No es van observar diferències rellevants entre els subgrups segons la presència de DM2, els nivells de TFGe o l'etiologia de la MRC. Tanmateix, es va trobar una interacció estadísticament significativa entre la variable primària i la PAS ( $\leq 130$  mmHg,  $> 130$  mmHg), de manera que la magnitud de l'efecte va ser superior en pacients amb una PAS basal  $\leq 130$  mmHg, tot i que per a ambdós subgrups es va observar l'eficàcia de DAPA respecte a PBO.

Les variables secundàries es van analitzar a través d'un ordre jeràrquic preespecificat, que requeria que es demostrés la superioritat de la variable primària i les variables següents en la jerarquia. Com a variable secundària es va analitzar el benefici CV de DAPA (variable combinada de mort CV i hospitalització per IC), i els resultats obtinguts en pacients amb MRC van ser consistents amb els obtinguts en els d'estudis previs realitzats en pacients amb DM2<sup>11,22</sup> i en pacients amb IC<sup>23</sup>. D'altra banda, DAPA va demostrar reduir la mortalitat per qualsevol causa. En l'anàlisi de supervivència s'observa que les corbes es comencen a separar aviat i es continuen separant al llarg de l'estudi. Aquesta reducció es considera molt rellevant, si bé cal tenir en compte que es tracta d'una variable exploratòria i que els seus resultats hauran de ser confirmats en nous estudis.

DAPA és el primer ISGLT2 amb indicació autoritzada per al tractament de la MRC. El disseny de l'estudi i la població inclosa és força similar a la de l'estudi CREDENCE<sup>11</sup>, tot i que aquest estudi únicament va incloure pacients diabètics (vegeu Annex 2). L'estudi CREDENCE va permetre establir les recomanacions d'ús de canagliflozina en pacients amb malaltia renal diabètica (vegeu [l'acord de la CFT-SISCAT sobre l'ús dels ISGLT2 i ISGLT2/Metformina en DM2](#)), que es recomana en aquells pacients amb DM2 que presenten macroalbuminúria (QAC  $> 300$  mg/g), TFGe 30-90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, tractats amb metformina +/- altres hipoglucèmians i ISRAA a dosis màximes tolerades.

Quant a la comparació amb altres alternatives terapèutiques, DAPA s'afegiria al tractament optimitzat de la MRC tal i com s'ha fet a l'assaig i, per tant, no es planteja com a substituta d'altres tractaments actuals. No es disposa de comparacions directes amb altres ISGLT2.

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 (52% amb DM2 i una TFGe  $< 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> i 7% amb DM2 i una TFGe  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) i durant un temps de seguiment de 2,4 anys. Amb aquest nou estudi en població amb MRC no es va identificar cap problema de seguretat rellevant nou i el perfil de seguretat no va ser diferent del prèviament descrit per DAPA en altres assajos i poblacions, excepte pel fet que es va detectar una major incidència de fractures en el grup de DAPA respecte a PBO, tot i que la seva relació amb el tractament no s'ha pogut establir.

Els principals problemes de seguretat identificats amb DAPA en pacients amb MRC són la depleció de volum, principalment la hipotensió i la hipovolèmia, les ITU greus i, en una menor proporció, les infeccions genitals greus. Les dades publicades, però, no permeten conèixer la incidència de casos lleus d'ITU o infeccions genitals. El risc d'EA greus i EA mortals és major en pacients diabètics, en pacients d'edat avançada i en pacients amb un grau de la MRC més avançat. En el cas de la depleció de volum, el risc és lleugerament més alt en la gent gran, fet que s'ha de tenir en compte atès les conseqüències que poden tenir aquests esdeveniments en aquesta població. A diferència dels resultats d'estudis previs, no es va observar una incidència d'amputacions majors amb DAPA respecte a PBO. Quant a les hipoglucèmies greus, no s'ha observat un risc associat a l'administració de DAPA, si bé cal tenir precaució quan aquesta s'administra conjuntament amb SU i/o INS en pacients diabètics.<sup>11</sup>

## 8. Àrea econòmica

### 8.1. Cost del tractament / Cost incremental

La DAPA per al tractament de la MRC no té encara decisió de preu i finançament. Tot i que el tractament amb DAPA s'afegeix a la resta de tractaments, a la taula 7 es presenta el cost dels principals grups terapèutics utilitzats en el tractament de la MRC.

**Taula 7. Cost de DAPA i dels principals tractaments per a la MRC**

	DAPA*	IECA <sup>‡</sup>	ARA-II <sup>§</sup>
<b>Cost dia (€)</b>	1,54	0,1 - 0,4	0,2 – 0,6
<b>Cost tractament anual (€)</b>	563,84	15 - 153	68 - 201
<b>Cost incremental anual (€ i %)<sup>£</sup></b>	REF.	+410,84 a +548,84 <b>(+268,5% a +3.658,9%)</b>	+362,84 a +495,84 <b>(+180,5% a +729,2%)</b>

Preus consultats al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut) a 22 de febrer de 2023 per DAPA, 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; **DAPA:** dapagliflozina; **IECA:** inhibidor de l'enzim conversiu de l'angiotensina; **REF:** preu de referència.

\* Cost calculat a partir del preu actual de la presentació de 10 mg

<sup>‡</sup> Forquilla de cost calculada a partir del cost dels diferents IECA comercialitzats i finançats pel Sistema Nacional de Salut (SNS) a les dosis recomanades per a la insuficiència renal de lleu a moderada.

<sup>§</sup> Forquilla de cost calculada a partir del cost dels diferents ARA-II comercialitzats i finançats pel SNS a les dosis recomanades per a la insuficiència renal de lleu a moderada.

<sup>£</sup> 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 8), s'han tingut en compte les assumpcions següents:

- La població màxima elegible a ser tractada amb DAPA per a l'MRC s'ha estimat en uns 54.000 pacients, considerant una prevalença d'MRC del 4,9%, una proporció de pacients en estadis 3 i 4 del 61,2% (s'ha utilitzat un percentatge elevat de forma conservadora per incloure alguns pacients amb TFGe <75 ml/min/1,72 m<sup>2</sup>) i que el 69,2% dels pacients estaran tractats amb teràpia estàndard.<sup>25</sup> De l'anàlisi, s'han exclòs els pacients amb IC però no amb DM2 ja que a la fitxa tècnica s'han ampliat els límits de TFGe. Finalment, s'ha assumit que un 50% dels pacients estaran en progressió.
- A l'IP es considera que DAPA s'afegirà a la teràpia estàndard actual i, per tant, no generarà un desplaçament de cap alternativa a l'escenari potencial, augmentant-se, d'aquesta forma, la despesa farmacològica. Per aquest motiu i per poder observar millor l'impacte de la introducció de DAPA en el tractament de l'MRC, no es considera cap cost per a la teràpia estàndard.
- S'ha assumit un percentatge d'introducció en línia amb els valors presentats per la companyia.

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



**Taula 8. Estimació del nombre de pacients amb MRC candidats a tractament amb DAPA i de l'impacte pressupostari a Catalunya segons la Gerència del Medicament del CatSalut**

	Any 1		Any 2		Any 3	
<b>ESCENARI ACTUAL</b>						
	<b>N</b>	<b>€</b>	<b>N</b>	<b>€</b>	<b>N</b>	<b>€</b>
<b>Teràpia estàndard (SoC)</b>	53.848 (100%)	- €	54.937 (100%)	- €	55.487 (100%)	- €
<b>Dapagliflozina</b>	0	- €	0	- €	0	- €
<b>ESCENARI POTENCIAL</b>						
	<b>N</b>	<b>€</b>	<b>N</b>	<b>€</b>	<b>N</b>	<b>€</b>
<b>Teràpia estàndard (SoC)</b>	50.994 (95%)	- €	50.818 (92,5%)	- €	47.391 (85%)	- €
<b>Dapagliflozina</b>	2.854 (5%)	871.643 €	4.119 (7,5%)	1.995.532 €	8.096 (15%)	3.537.059 €
<b>Impacte Pressupostari</b>	<b>53.848</b>	<b>871.643 €</b>	<b>54.937</b>	<b>1.995.532 €</b>	<b>55.487</b>	<b>3.537.059 €</b>

L'IP agregat dels pròxims tres anys pel CatSalut resultant de la introducció de DAPA en el tractament de la MRC serà d'aproximadament uns **6,4 M€**. Cal destacar, que l'ús de DAPA podria reduir els costos associats a un empitjorament de la MRC i, d'aquesta forma, suposar un estalvi en costos sanitaris no farmacològics, reduint l'impacte pressupostari derivat de la seva introducció:

La variable principal de l'ACA va ser una variable combinada que va avaluar el número de pacients amb disminució sostinguda de la TFG $\geq$  50%, que progressaven a MRT, que morien per causa renal o que morien per causa CV. A les dues primeres variables se'ls pot atorgar un cost i calcular els possibles estalvis per la reducció en el número de pacients que progressen a un estadi més avançat de MRC. Per calcular el cost de la disminució sostinguda de la TFG $\geq$  50% s'ha calculat la diferència de costos (actualitzats a 2022) entre els estadis 3 i 4, i 4 i 5 de la MRC, segons un article epidemiològic<sup>26</sup>, i s'ha ponderat pel número de pacients en cada un dels estadis, segons un segon article<sup>25</sup>, obtenint un cost per disminució sostinguda de la TFG $\geq$  50% d'uns 1.615 €. Pel que fa la progressió a MRT, s'ha estimat un cost d'uns 23.230 € a partir de la diferència entre el cost en estadi 5 de MRC i el cost de MRT, obtingut a partir del cost de la diàlisi i del trasplantament renal (actualitzats a 2022) reportat en una anàlisi de costos i perfil sociocultural dels pacients renals<sup>27</sup> i la proporció de pacients en cada alternativa de la teràpia renal substitutiva, segons el registre espanyol de malalts renals. Per tant, si considerem les diferents taxes anuals entre DAPA i PBO (2,6% vs. 4,8%, per la disminució sostinguda de la TFG $\geq$  50%, i 2,5% vs. 3,8% per la progressió a MRT [taula 5]) i una hipotètica població de 2.000 pacients, on la meitat fos tractada amb DAPA (+teràpia estàndard) i l'altre meitat amb PBO (+teràpia estàndard) durant un any, es calcula que hi hauria 22 pacients menys que tindrien una disminució de TFG $\geq$  50% i 13 menys que progressarien a MRT en el grup tractat amb DAPA. Això podria suposar un estalvi en costos sanitaris d'uns 337.500 € anuals aproximadament. Tot i així, si també consideréssim el cost farmacològic, aquest estalvi es traduiria en una despesa de 226.360 € (+563.840 de diferència en costos farmacològics i -337.500 € de diferència en hospitalitzacions).

A la mort per causa renal i 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:

- **McEwan et al.**<sup>28</sup> (2022): Es presenta un anàlisi de cost-efectivitat, finançat per la companyia comercialitzadora del fàrmac, realitzat des de la perspectiva del SNS britànic, alemany i espanyol. Aquest estudi avalua l'eficiència de DAPA + teràpia estàndard en comparació amb teràpia estàndard per al tractament de l'MRC. L'anàlisi consisteix en un model de Markov de 8 estats (cinc estats de salut basats en el nivell de TFGe, 2 en el tipus de procés seguit en malaltia renal terminal, diàlisi o trasplantament, 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 els diferents estats associats al nivell de TFGe, passar a un estat de MRT de forma irreversible (és a dir, si passaven a rebre diàlisi o trasplantament no podien tornar a estar en un estat associat al nivell de TFGe), morir o experimentar algun dels esdeveniments descrits: hospitalització per IC, disminució aguda de la funció renal o un EA. Les dades d'eficàcia, seguretat i utilitat s'extreuen de l'assaig DAPA-CKD i els costos a partir de bases de dades i literatura del nostre entorn (en alguns casos es consideren sobrevalorats).

En l'entorn espanyol, DAPA + teràpia estàndard va suposar un augment de 0,96 AVAQ i un increment en el cost d'11.186 € respecte la teràpia estàndard sola. La ràtio de cost-utilitat incremental (RCUI) resultant fou de 11.687 €/AVAQ. Al realitzar una anàlisi de sensibilitat probabilístic, es va obtenir que en el 100% dels casos DAPA + teràpia estàndard se situa com una opció cost-efectiva en comparació de teràpia estàndard considerant un llindar de 30.000 €/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 malaltia renal crònica. Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica; Servei Català de la Salut. 2016. (document de consens)**<sup>3</sup>

- El maneig del pacient amb MRC contempla les mesures higiènic-dietètiques i el tractament farmacològic dels factors de progressió de MRC i de risc CV, així com de les complicacions derivades de l'evolució de la insuficiència renal.
- Es recomana un objectiu de pressió arterial < 140/90 mmHg, que cal individualitzar en funció de l'edat, l'albuminúria i la tolerabilitat. En cas d'albuminúria molt elevada (categoria A3), l'objectiu de pressió arterial és de < 130/80 mmHg. Els tractaments d'elecció són els fàrmacs que actuen bloquejant el SRAA: IECA, i ARA-II quan existeix intolerància als anteriors.
- No es recomana la utilització sistemàtica de la combinació d'un IECA i un ARA-II (bloqueig dual) en particular en pacients amb malaltia renal diabètica i tampoc la combinació d'un IECA o d'un ARA-II amb un antagonista de l'aldosterona (espironolactona o eplerenona).
- En general, es recomana una xifra d'Hb1Ac < 7,0% i considerar HbA1c < 6,5% si es pot assolir de forma segura. El fàrmac d'elecció en pacients amb TFGe > 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> és la metformina.
- Per prevenir el risc d'esdeveniments CV, en general, es recomana el tractament amb estatines en pacients amb TFGe ≤ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (G3b-G5). En pacients amb TFGe 45-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> amb albuminúria (categoria A2-A3) s'ha de valorar el balanç benefici/risc del tractament amb estatines i tenint en compte l'expectativa de vida del pacient.

*No inclou recomanacions específiques sobre l'ús de DAPA o altres ISGLT2 perquè l'elaboració de la pauta és anterior als estudis dels ISGLT2 en MRC i malaltia renal diabètica.*

#### **Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). 2012. (document de consens)**<sup>8</sup>

- Es recomana tractar amb fàrmacs antihipertensius tant als adults diabètics com els no diabètics amb MRC i excreció d'albúmina d'orina < 30 mg/24 hores (o equivalent) amb valors constants de PAS > 140 mmHg i PAD > 90 mmHg.
- Es suggereix que s'utilitzi un ARA-II o un IECA en adults diabètics amb MRC i excreció d'albúmina d'orina 30-300 mg/24 hores (o equivalent) i en adults no diabètics amb MRC i excreció d'albúmina d'orina > 300 mg/24 hores (o equivalent).
- No hi ha prou evidència per recomanar la combinació d'un IECA amb un ARA-II per prevenir la progressió de la MRC.

*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 MRC i malaltia renal diabètica.*

**Clinical Practice Guideline For Diabetes Management In Chronic Kidney Disease. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). 2022. (document de consens)<sup>29</sup>**

- Recomanar que s'iniciï el tractament amb un IECA o un ARA-II a la dosi autoritzada més alta tolerada pel pacient en pacients amb DM2, hipertensió i albuminúria (*grau de recomanació 1B*).
- Recomanar tractar amb metformina els pacients amb DM2, MRC i una TFG<sub>e</sub> ≥20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (*grau de recomanació 1B*).
- Recomanar tractar amb ISGLT2 els pacients amb DM2, MRC i una TFG<sub>e</sub> ≥20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (*grau de recomanació 1A*).
- En pacients que no han assolit els objectius glucèmics individualitzats malgrat l'ús de metformina i ISGLT2, o que no poden rebre tractament amb aquests, recomana els agonistes del receptor del pèptid similar al glucagó-1 (*grau de recomanació 1B*).

**Chronic kidney disease: assessment and management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2021<sup>30</sup>**

- Es recomana oferir tractament amb un IECA o un ARA-II (ajustat a la dosi autoritzada més alta tolerada) a adults, nens i joves amb MRC que tinguin hipertensió i un QAC superior a 30 mg/g (equival a 300 mg/g; categoria QAC A3 o superior).
- Es recomana oferir tractament amb un IECA o un ARA-II (ajustat a la dosi autoritzada més alta tolerada) a adults amb MRC i DM (tipus 1 i 2) i un QAC superior a 3 mg/g (equival a 30 mg/g; categoria QAC A2 o superior).
- Es recomana oferir tractament amb un **ISGLT2** als adults amb MRC i DM2 tractats amb dosis optimitzades de IECA o ARA-II si el QAC és superior a 30 mg/g (equival a 300 mg/g; categoria QAC A3 o superior) i compleixen els criteris de l'autorització de comercialització del fàrmac. Cal monitorar la depleció de volum i la disminució de la TFG<sub>e</sub>.
- Per a adults amb MRC però sense DM si el QAC és de ≥ 70 mg/g (equival a 700 mg/g) es recomana derivar el pacient per a una avaluació nefrològica i oferir tractament amb un IECA o un ARA-II (ajustat a la dosi autoritzada més alta tolerada).
- La combinació de fàrmacs bloquejants del SRAA no es recomana en pacients adults amb MRC.

## Avaluacions per altres organismes

Taula 9. Recomanacions d'altres organismes sobre DAPA en el tractament de la MRC

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <sup>31</sup>	Anglaterra	<b>09.03.2022:</b> Recomana DAPA com a una opció per al tractament de la MRC en adults només si: <ul style="list-style-type: none"> <li>- és complementària a l'atenció estàndard optimitzada, que inclou el tractament amb la dosi màxima autoritzada tolerada de IECA o ARA-II, tret que estiguin contraindicats, i</li> <li>- els pacients tenen una TFG<sub>e</sub> 25-75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a l'inici del tractament i: <ul style="list-style-type: none"> <li>o DM2 o</li> <li>o un QAC ≥ 22,6 mg/mmol (226 mg/g).</li> </ul> </li> </ul>
Scottish Medicines Consortium (SMC) <sup>32</sup>	Escòcia	<b>09.05.2022.</b> Recomana que l'ús es restringeixi a pacients amb: <ul style="list-style-type: none"> <li>- una TFG<sub>e</sub> de ≥25 a ≤75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a l'inici del tractament</li> <li>- que estiguin essent tractats amb un IECA o ARA-II (tret que aquests no es tolerin o estiguin contraindicats), i</li> <li>- i amb un QAC d'almenys 23 mg/mmol (230 mg/g), o DM2, o ambdues.</li> </ul>
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	No avaluat
Haute Autorité de Santé (HAS) <sup>33</sup>	França	<b>06.01.2022:</b> Opinió favorable per al reemborsament de DAPA afegida al tractament estàndard, per al tractament de pacients adults amb MRC amb: <ul style="list-style-type: none"> <li>- una TFG<sub>e</sub> 25-75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i un QAC d'entre 200 i 5000 mg/g,</li> <li>- tractats durant almenys 4 setmanes amb un IECA o ARA-II a la dosi màxima tolerada.</li> </ul> Opinió desfavorable per al reemborsament en altres poblacions d'adults amb MRC.
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) <sup>34</sup>	Alemanya	<b>17.02.2022:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Per a pacients amb MRC sense IC crònica simptomàtica: va concloure un benefici addicional considerable en comparació amb l'estàndard de tractament actual</li> <li>- Per a pacients amb MRC i IC simptomàtica: G-BA va concloure un benefici addicional menor en comparació amb l'estàndard de tractament actual</li> </ul>

ARA-II: antagonista dels receptors de l'angiotensina II; DAPA: dapagliflozina; DM2: diabetis *mellitus* tipus II; IC: insuficiència cardíaca; IECA: inhibidor de l'enzim conversiu de l'angiotensina; MRC: malaltia renal crònica; QAC: quocient albúmina urinària/creatinina; TFG<sub>e</sub>: taxa de filtrat glomerular estimada.

Informe de posicionament terapèutic<sup>35</sup>

Considera DAPA una teràpia de segona línia de tractament juntament amb dosis optimitzades d'IECA o ARA-II en pacients amb MRC (TFG<sub>e</sub> ≥25 i ≤75 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), amb o sense DM2, que compleixin els criteris (QAC entre 200 i 5.000 mg/g i evidència d'augment del QAC durant 3 mesos o més), i no estiguin controlats malgrat el tractament amb dosis estables optimitzades de teràpies de primera línia (IECA o ARA-II).

## Annex 2. Característiques principals i resultats de l'estudi CREDENCE

Taula 10. Característiques principals i resultats de l'estudi CREDENCE<sup>11</sup>

CREDENCE <sup>11</sup>																																																																					
<b>Disseny</b>	ACA cegament doble Assignació 1:1 Estratificació segons TFGe (30 a < 45, 45 a < 60, 60 a < 90 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )																																																																				
<b>Població</b>	<p><b>Criteris d'inclusió:</b> ≥ 30 anys, <b>DM2</b>, HbA1c 6,5 a 12,0%, TFGe 30 a &lt; 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, QAC &gt; 300 a 5000 mg/g, en tractament estable amb IECA o ARA-II a la dosi autoritzada més alta tolerada pel pacient en les 4 setmanes prèvies a l'aleatorització.</p> <p><b>Criteris d'exclusió:</b> antecedents de cetoacidosi diabètica, DM1, antecedents de malabsorció hereditària de glucosa-galactosa o glucosúria renal primària, malaltia renal que va requerir tractament amb immunosupressors, trasplantament renal o diàlisi, malaltia hepàtica significativa, IC NYHA IV, nivells de potassi en sang &gt; 5,5 mmol/L, tractament concomitant amb ARM o inhibidors directes de la renina, o tractament dual IECA/ARA-II.</p> <p>Dones: 23,5 - 24,4% Edat (mitjana): 63 anys Raça blanca: 66,6% IMC (mitjana): 31,3 kg/m<sup>2</sup> TFGe (mitjana): 56,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> QAC (mediana): 927 mg/g PAS (mitjana): 140,0 mmHg PAD (mitjana): 78,3 mmHg</p> <p>Malaltia CV: 50,4% IC: 14,8%</p> <p>Tractaments en el moment de l'assignació aleatòria: IECA/ARA-II: 99,9% Diürètics: 46,7% Estatines: 69,0% Insulina: 65,5% Metformina: 57,8%</p>																																																																				
<b>Variables</b>	<p><u>Variable primària</u> (temps fins a l'aparició de l'esdeveniment) Variable composta de malaltia renal terminal (diàlisi, trasplantament o TFGe sostinguda de &lt; 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), doblar el nivell de creatinina sèrica, mort per causa renal o mort per causa CV</p> <p><u>Variables secundàries jerarquitzades</u> (temps fins a l'aparició de l'esdeveniment)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Variable composta d'hospitalitzacions per IC o mort per causa CV</li> <li>• Variable composta de mort per causa CV, IAM no mortal i ictus no mortal</li> <li>• Hospitalitzacions per IC</li> <li>• Variable composta de de malaltia renal, doblar el nivell de creatinina sèrica o mort per causa renal</li> <li>• Mort per causa CV</li> <li>• Mort per qualsevol causa</li> <li>• Variable composta de mort per causa CV, IAM, ictus, hospitalització per IC o per angina inestable</li> </ul>																																																																				
<b>Tractaments</b>	<p><b>Canagliflozina</b> 100 mg/dia (n = 2.202) <b>Placebo</b> (n = 2.199) Afegits al tractament de base per al tractament de la DM2 i la nefropatia diabètica. Aquests es podien ajustar segons les necessitats.</p>																																																																				
<b>Resultats</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>CANA 100 (N = 2.202)</th> <th>PBO (N = 2.199)</th> <th>HR (IC 95%); p</th> <th>NNT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b>Variable primària, n (%)</b></td> </tr> <tr> <td>Malaltia renal terminal, doblar el nivell de creatinina sèrica, mort de causa renal o CV</td> <td>245 (11,1)</td> <td>340 (15,5)</td> <td>0,70 (0,59 a 0,82); p = 0,00001</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Components de la variable primària, n (%)</b></td> </tr> <tr> <td>Malaltia renal terminal</td> <td>116 (5,3)</td> <td>165 (7,5)</td> <td>0,68 (0,54 a 0,86); p = 0,002</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>Doblar el nivell de creatinina sèrica</td> <td>118 (5,4)</td> <td>188 (8,6)</td> <td>0,60 (0,48 a 0,76); p &lt; 0,001</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>Mort per causa renal</td> <td>2 (0,1)</td> <td>5 (0,2)</td> <td>NA</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Mort per causa CV</td> <td>110 (5,0)</td> <td>140 (6,4)</td> <td>0,78 (0,61 a 1,00); p = 0,05</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Variables secundàries, n (%)</b></td> </tr> <tr> <td>Mort CV o hospitalització per IC</td> <td>179 (8,1)</td> <td>253 (11,5)</td> <td>0,69 (0,57 a 0,83); p &lt; 0,001</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>Mort per causa CV, IAM no mortal, ictus no mortal</td> <td>217 (9,9)</td> <td>269 (12,2)</td> <td>0,80 (0,67 a 0,95); p = 0,01</td> <td>44</td> </tr> <tr> <td>Malaltia renal terminal, doblar el nivell de creatinina sèrica, mort de causa renal</td> <td>153 (7,0)</td> <td>224 (10,2)</td> <td>0,66 (0,53 a 0,81); p &lt; 0,001</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>Mort per qualsevol causa</td> <td>168 (7,6)</td> <td>201 (9,1)</td> <td>0,83 (0,68 a 1,02); ND</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>				Variable	CANA 100 (N = 2.202)	PBO (N = 2.199)	HR (IC 95%); p	NNT	<b>Variable primària, n (%)</b>					Malaltia renal terminal, doblar el nivell de creatinina sèrica, mort de causa renal o CV	245 (11,1)	340 (15,5)	0,70 (0,59 a 0,82); p = 0,00001	23	<b>Components de la variable primària, n (%)</b>					Malaltia renal terminal	116 (5,3)	165 (7,5)	0,68 (0,54 a 0,86); p = 0,002	45	Doblar el nivell de creatinina sèrica	118 (5,4)	188 (8,6)	0,60 (0,48 a 0,76); p < 0,001	31	Mort per causa renal	2 (0,1)	5 (0,2)	NA	-	Mort per causa CV	110 (5,0)	140 (6,4)	0,78 (0,61 a 1,00); p = 0,05	-	<b>Variables secundàries, n (%)</b>					Mort CV o hospitalització per IC	179 (8,1)	253 (11,5)	0,69 (0,57 a 0,83); p < 0,001	29	Mort per causa CV, IAM no mortal, ictus no mortal	217 (9,9)	269 (12,2)	0,80 (0,67 a 0,95); p = 0,01	44	Malaltia renal terminal, doblar el nivell de creatinina sèrica, mort de causa renal	153 (7,0)	224 (10,2)	0,66 (0,53 a 0,81); p < 0,001	31	Mort per qualsevol causa	168 (7,6)	201 (9,1)	0,83 (0,68 a 1,02); ND	-
Variable	CANA 100 (N = 2.202)	PBO (N = 2.199)	HR (IC 95%); p	NNT																																																																	
<b>Variable primària, n (%)</b>																																																																					
Malaltia renal terminal, doblar el nivell de creatinina sèrica, mort de causa renal o CV	245 (11,1)	340 (15,5)	0,70 (0,59 a 0,82); p = 0,00001	23																																																																	
<b>Components de la variable primària, n (%)</b>																																																																					
Malaltia renal terminal	116 (5,3)	165 (7,5)	0,68 (0,54 a 0,86); p = 0,002	45																																																																	
Doblar el nivell de creatinina sèrica	118 (5,4)	188 (8,6)	0,60 (0,48 a 0,76); p < 0,001	31																																																																	
Mort per causa renal	2 (0,1)	5 (0,2)	NA	-																																																																	
Mort per causa CV	110 (5,0)	140 (6,4)	0,78 (0,61 a 1,00); p = 0,05	-																																																																	
<b>Variables secundàries, n (%)</b>																																																																					
Mort CV o hospitalització per IC	179 (8,1)	253 (11,5)	0,69 (0,57 a 0,83); p < 0,001	29																																																																	
Mort per causa CV, IAM no mortal, ictus no mortal	217 (9,9)	269 (12,2)	0,80 (0,67 a 0,95); p = 0,01	44																																																																	
Malaltia renal terminal, doblar el nivell de creatinina sèrica, mort de causa renal	153 (7,0)	224 (10,2)	0,66 (0,53 a 0,81); p < 0,001	31																																																																	
Mort per qualsevol causa	168 (7,6)	201 (9,1)	0,83 (0,68 a 1,02); ND	-																																																																	

**ACA:** assaig clínic aleatoritzat; **ARA-II:** antagonista del receptor de l'angiotensina II; **ARM:** antagonista dels receptors mineralocorticoides; **CANA:** canagliflozina; **CV:** cardiovascular; **DM1:** diabetis *mellitus* tipus 1; **DM2:** diabetis *mellitus* tipus 2; **HR:** quocient de riscos instantanis (*hazard ratio*); **IAM:** infart agut de miocardi; **IC:** insuficiència cardíaca; **IC 95%:** interval de confiança del 95%; **IECA:** inhibidor de l'enzim conversiu de l'angiotensina; **NA:** no aplicable; **ND:** no disponible; **NNT:** nombre necessari a tractar (calculat per als 2,6 anys de durada de l'estudi); **NYHA:** *New York Heart Association*; **PAS:** pressió arterial sistòlica; **PBO:** placebo.

## Bibliografia

1. Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. *Nefrología*. 2018;38:606-15.
2. Sociedad Española de Nefrología (SEN): CASI 750.000 CATALANES TIENEN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y 10.700 NECESITAN DIÁLISIS O TRASPLANTE; 2019 [Internet]. 2019. Disponible a: [https://www.senefro.org/contents/webstructure/comunicacion/154\\_NdP\\_DMR2019\\_Catalun\\_a.pdf](https://www.senefro.org/contents/webstructure/comunicacion/154_NdP_DMR2019_Catalun_a.pdf)
3. Pautes per a l'harmonització del tractament de la malaltia renal crònica. Barcelona: Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF APC). Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016. [Internet]. Disponible a: [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/pautes/malaltia-renal/malaltia\\_renal\\_cronica.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/pautes/malaltia-renal/malaltia_renal_cronica.pdf)
4. Ortiz A, Sanchez-Niño MD, Crespo-Barrio M, De-Sequera-Ortiz P, Fernández-Giráldez E, García-Maset R, et al. The Spanish Society of Nephrology (SENEFRO) commentary to the Spain GBD 2016 report: Keeping chronic kidney disease out of sight of health authorities will only magnify the problem. *Nefrología*. 2019;39:29-34.
5. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Documento de la sociedad española de nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014;34:302-16.
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR - Assessment report - Variation. Forxiga® and Edistride® (dapagliflozina). EMEA/H/C/WS1941. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA). 2021. [Internet]. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/edistride-h-c-ws-1941-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/edistride-h-c-ws-1941-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
7. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, Li T, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int*. 2018;94:567-81.
8. Kidney Disease Improving Global Outcomes: KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease; 2013 [Internet]. Disponible a: [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf)
9. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Detección y el Manejo de la Enfermedad Renal Crónica. Guía de Práctica Clínica sobre la Detección y el Manejo de la Enfermedad Renal Crónica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. In [Internet]. Disponible a: [https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2021/05/gpc\\_559\\_erc\\_iacs\\_compl.pdf](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2021/05/gpc_559_erc_iacs_compl.pdf)
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. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295-306.
12. Fitxa tècnica de Forxiga® (dapagliflozina). AstraZeneca AB. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2023 [citad 2 juny 2023]. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/112795007/FT\\_112795007.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/112795007/FT_112795007.pdf)
13. Ninčević V, Kolaric TO, Roguljic H, Kizivat T, Smolic M, Čurčić IB. Renal Benefits of SGLT 2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists: Evidence Supporting a Paradigm Shift in the Medical Management of Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 [citad 28 octubre 2021];20. Disponible a: [/pmc/articles/PMC6928920/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34082820/)
14. Center For Drug Evaluation and Research (CDER). Farxiga® (dapagliflozin). 202293Orig1s024. U.S Food and Drug Administration (FDA); abril 2021 [Internet]. [citad 2 juny 2023]. Disponible a: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/202293s026lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/202293s026lbl.pdf)
15. Fitxa tècnica de Forxiga® (dapagliflozina). AstraZeneca AB. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018 [citad 3 setembre 2018]. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112795007/FT\\_112795007.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112795007/FT_112795007.html)
16. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436-46.
17. Rossello X, González-Del-Hoyo M. Survival analyses in cardiovascular research, part I: the essentials. *Rev Española Cardiol (English Ed)* [Internet]. 2021 [citad 4 novembre 2021]; Disponible a: <http://www.revespcardiol.org/en-survival-analyses-in-cardiovascular-research-avance-S188558572100181X>
18. Wheeler DC, Stefánsson B V., Batiushin M, Bilchenko O, Cherney DZI, Chertow GM, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: Baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:1700-11.
19. Jongs N, Greene T, Chertow GM, McMurray JJ V, Langkilde AM, Correa-Rotter R, et al. Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis

- from the DAPA-CKD trial. *lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9:755-66.
20. McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson B V., Jongs N, Postmus D, Correa-Rotter R, et al. Effects of Dapagliflozin in Patients With Kidney Disease, With and Without Heart Failure. *JACC Hear Fail.* 2021;9:807-20.
  21. Bassler D, Briel M, Montori VM, Lane M, Glasziou P, Zhou Q, et al. Stopping Randomized Trials Early for Benefit and Estimation of Treatment Effects: Systematic Review and Meta-regression Analysis. *JAMA [Internet].* 2010;303:1180-7. Disponible a: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.310>
  22. 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 [Internet].* 2018 [citad 12 novembre 2018];NEJMoa1812389. Disponible a: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1812389>
  23. 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.
  24. Fitxa tècnica de Edistride® (dapagliflozina). AstraZeneca AB. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018 [citad 3 setembre 2017]. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112795007/FT\\_112795007.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112795007/FT_112795007.html)
  25. Escobar C, Aranda U, Palacios B, Capel M, Sicras A, Sicras A, et al. Epidemiology, clinical profile, management, and two-year risk complications among patients with chronic kidney disease in Spain. *Nefrología [Internet].* 2021;41:670-88. Disponible a: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211699521001016>
  26. Darbà J, Marsà A. Chronic kidney disease in Spain: analysis of patient characteristics, incidence and direct medical costs (2011–2017). *J Med Econ [Internet].* 2020;23:1623-9. Disponible a: <https://doi.org/10.1080/13696998.2020.1830782>
  27. Lorenzo-Sellares V, Pedrosa MI, Santana-Expósito B, García-González Z, Barroso-Montesinos M. Análisis de costes y perfil sociocultural del enfermo renal: impacto de la modalidad de tratamiento . Vol. 34, *Nefrología (Madrid)* . scieloes ; 2014. p. 458-68.
  28. McEwan P, Darlington O, Miller R, McMurray JJ V, Wheeler DC, Heerspink HJL, et al. Cost-Effectiveness of Dapagliflozin as a Treatment for Chronic Kidney Disease: A Health-Economic Analysis of DAPA-CKD. *Clin J Am Soc Nephrol [Internet].* 2022;17. Disponible a: [https://journals.lww.com/cjasn/Fulltext/2022/12000/Cost\\_Effectiveness\\_of\\_Dapagliflozin\\_as\\_a\\_Treatment.6.aspx](https://journals.lww.com/cjasn/Fulltext/2022/12000/Cost_Effectiveness_of_Dapagliflozin_as_a_Treatment.6.aspx)
  29. Kidney Disease Improv'g Global Outcomes: KDIGO 2022 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR DIABETES MANAGEMENT IN CHRONIC KIDNEY DISEASE; 2022. Disponible a: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/10/KDIGO-2022-Clinical-Practice-Guideline-for-Diabetes-Management-in-CKD.pdf>
  30. Chronic kidney disease: assessment and management (NG203). London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); agost 2021 [Internet]. [citad 2 novembre 2021]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203>
  31. Dapagliflozin for treating chronic kidney disease. (TA775). London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); març 2022 [Internet]. [citad 21 abril 2022]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta775/resources/dapagliflozin-for-treating-chronic-kidney-disease-pdf-82611498049477>
  32. dapagliflozin (Forxiga®) in adults for the treatment of chronic kidney disease. (SMC2428). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC) [Internet]. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dapagliflozin-forxiga-full-smc2428/>
  33. FORXIGA (dapagliflozine), maladie rénale chronique (CT19370). Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS) [Internet]. Disponible a: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3305327/fr/forxiga-dapagliflozine-maladie-renale-chronique#ancreDocAss](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3305327/fr/forxiga-dapagliflozine-maladie-renale-chronique#ancreDocAss)
  34. Dapagliflozin (new therapeutic indication: chronic kidney disease). Berlin (Alemanya): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) [Internet]. [citad 22 abril 2022]. Disponible a: [https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5282/2022-02-17\\_AM-RL-XII\\_Dapagliflozin\\_D-713\\_EN.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5282/2022-02-17_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-713_EN.pdf)
  35. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dapagliflozina (Edistride®/Forxiga®) en enfermedad renal crónica IPT, 109/2023. V1. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. 2023. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-109-2023-Edistride-Forxiga-dapagliflozina.pdf>