

DAPAGLIFLOZINA

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

2023; (3)

<http://dx.doi.org/10.11119/FEM2023-03><http://www.cadime.es>

NUEVA INDICACIÓN	GRUPO TERAPÉUTICO
Dapagliflozina (DCI).	A10BK inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2).
MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)	PRESENTACIONES
▼ Forxiga® / Edistride® (AstraZeneca)	Comprimidos recubiertos con película (10 mg). 28 comprimidos.
FECHA DE EVALUACIÓN	CONDICIONES DE DISPENSACIÓN
Abril, 2023.	Con receta médica

PUNTOS CLAVE

- Dapagliflozina es un antidiabético oral inhibidor del SGLT-2, autorizada para la insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida (IC-FEr) y financiada en pacientes no controlados con las terapias de primera (IECA o ARA II con betabloqueantes) y segunda línea (antagonistas de los receptores de mineralocorticoides). También está autorizado en diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la enfermedad renal crónica.
- En pacientes con IC-FEr mal controlados con el tratamiento estándar, la adición de dapagliflozina mostró menor incidencia significativa (16,3%) de muerte CV o empeoramiento de la IC (hospitalización o visita a urgencias que requirió tratamiento intravenoso) que el grupo placebo (21,2%). Se observó beneficio en pacientes con y sin DM2, y el efecto disminuyó al empeorar la clase funcional, no alcanzando diferencias significativas en NYHA III-IV.
- Su perfil de seguridad en pacientes con IC-FEr es concordante con el perfil conocido en el tratamiento de la DM2, siendo las reacciones adversas más frecuentes las relacionadas con la depleción de volumen.
- A la vista de la información disponible, parece que dapagliflozina **aporta en situaciones concretas**, en pacientes con IC-FEr mal controlados con terapias de primera y segunda línea, como tercer escalón de tratamiento añadido a la terapia estándar. No se dispone de estudios comparativos frente a sacubitrilo/valsartán, aunque dapagliflozina es más eficiente.



Aporta en
situaciones
concretas

QUÉ ES

Dapagliflozina es un antidiabético oral inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), que reduce la reabsorción de glucosa y sodio a nivel renal, lo que conlleva la excreción urinaria de glucosa y la diuresis osmótica. Parece que el aumento del suministro de sodio al túbulo distal aumenta la retroalimentación tubuloglomerular y reduce la presión intraglomerular. Todo ello conlleva una reducción de la sobrecarga de volumen, de la presión sanguínea y de la precarga y la poscarga. Dapagliflozina ha sido autorizada para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida (IC-FEr) en adultos; y financiada en pacientes no controlados con las terapias de primera (IECA o ARA II con betabloqueantes $-\beta\beta-$) y segunda línea (antagonistas de los receptores de mineralocorticoides). Dapagliflozina está también autorizada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y para la enfermedad renal crónica (1-3).

Se administra a dosis de 10 mg/día, con o sin alimentos. No requiere titular la dosis, ni es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con edad avanzada o insuficiencia renal. Debido a la experiencia limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en pacientes con tasa de filtración glomerular (TFG) <25 ml/min. En caso de insuficiencia hepática grave, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg al día (no disponible en España), y los comprimidos de 10 mg no deben partirse (1-3).

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA

En todos los pacientes con IC-FEr sintomática, se recomiendan las medidas higiénico-dietéticas (cambios del estilo de vida) y el tratamiento farmacológico incluyendo: 1) inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) (ó ARA-II cuando existe intolerancia) ó sacubitrilo/valsartán; 2) betabloqueantes ($\beta\beta$); 3) antagonistas del receptor mineralocorticoide/aldosterona (ARM); 4) iSGLT-2 (dapagliflozina y empagliflozina). Hasta ahora se recomendaba un tratamiento secuencial, pero la Guía Europea de Cardiología (2021) considera que cualquier de ellos puede usarse de primera elección, no existiendo un claro consenso sobre el orden y titulación de estos fármacos, ya que se recomienda hacerlo de forma individualizada (1-4).



Importante
mejora
terapéutica



Modesta
mejora
terapéutica



Aporta en
situaciones
concretas



No supone
un avance
terapéutico



No valorable:
información
insuficiente

Las Fichas de Evaluación de Medicamentos, editadas por el CADIME, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud. La clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Castilla y León, Navarra y País Vasco. Para más información: [Procedimiento de evaluación de los nuevos medicamentos](#).
Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

Dapagliflozina (DA) frente a sus comparadores

Comparadores de referencia	Sacubitrilo/Valsartán (SAVA)
Eficacia	Ausencia de estudios comparativos directos
Seguridad	Ausencia de estudios comparativos directos, perfil de seguridad diferente
Pauta	DA (una vez/día, no requiere titular dosis). SAVA (dos veces/día, requiere titular dosis)
Coste	DA menor coste que SAVA

EFICACIA

La autorización de la indicación se basa en el ensayo clínico fase III DAPA-HF, cuyo objetivo era determinar el efecto de la variable principal: incidencia de muerte cardiovascular o empeoramiento de la IC (hospitalización o visita a urgencias que requiriera tratamiento intravenoso) al añadir dapagliflozina 10 mg al tratamiento estándar (IECA o ARA-II o sacubitrilo/valsartán, más betabloqueante; además espirolactona o eplerenona (ARM) y, si lo consideraba el facultativo diuréticos o dispositivos cardíacos. Se incluyeron pacientes con IC-Fer (NYHA II-IV y FEVI \leq 40%), con niveles plasmáticos elevados de biomarcador NT-proBNP, con y sin DM2 (1).

Se aleatorizaron 4.744 pacientes, siendo la edad media 66 años; el 67,5% con NYHA clase II; 56% con antecedentes de cardiopatía isquémica; 42% con DM2; 24% con fibrilación auricular; mediana de FEVI del 32% y 1.400 pg/ml la mediana del NT-proBNP. Respecto al tratamiento de base de la IC, 56% recibieron IECA, 27% ARA-II, 11% sacubitrilo/valsartán, 96% β B, 71% ARM y 93% diuréticos. El uso de dispositivos cardíacos fue del 34%. Se excluyeron los pacientes con TFGe $<$ 30 ml/min/1,73 m², aquellos con IC-FE preservada y los pacientes con DM1, entre otros (1).

Tras una mediana de seguimiento de 18,2 meses, el empeoramiento de la IC o la muerte CV (variable principal) ocurrió en un 16,3% en el grupo dapagliflozina y un 21,2% en el grupo placebo (HR: 0,74; IC95%: 0,65-0,85) y un NNT=21, que representa que, añadida a su terapia, habría que tratar con dapagliflozina a 21 pacientes, durante 18 meses, para evitar un evento. Los resultados de los componentes de la variable principal (muerte CV, hospitalización por IC y visita a urgencias por IC) fueron concordantes con el resultado global; y el efecto de dapagliflozina en esta variable fue homogéneo en los pacientes con o sin DM2. Dapagliflozina mostró una mayor eficacia en NYHA II (HR=0,63; IC95%: 0,52-0,75), sin diferencia significativa en NYHA III-IV (1). En la variable principal, el beneficio de dapagliflozina fue consistente en la mayoría de los subgrupos, a excepción de la clase funcional, donde dapagliflozina mostró una mayor eficacia en NYHA II (HR=0,63; IC95%: 0,49-0,81); no alcanzándose diferencias significativas en NYHA III-IV (1).

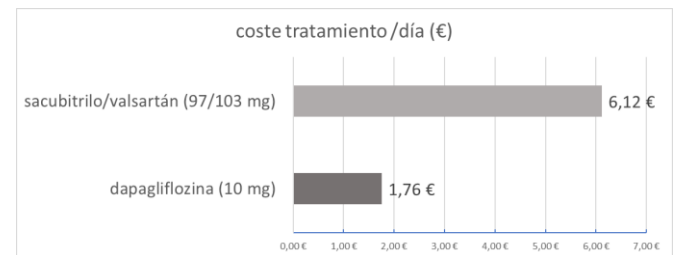
SEGURIDAD

El perfil de seguridad de dapagliflozina en pacientes con IC-Fer es concordante al conocido en el tratamiento de la DM2. El porcentaje de EA graves fue 37,8% vs 42,0% en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente; siendo los más frecuentes aquellos relacionados con la IC y la neumonía (1,3). Las reacciones adversas más frecuentes fueron las relacionadas con la depleción de volumen (deshidratación, hipovolemia o hipotensión), con una incidencia de 7,2% en el grupo de dapagliflozina frente al 6,5% en el grupo de placebo, sin diferencias significativas. La interrupción del tratamiento fue similar en ambos grupos, siendo los motivos más frecuentes: IC, mareos e hipotensión para el grupo dapagliflozina e insuficiencia renal para el grupo placebo (1,3).

Deben considerarse los riesgos conocidos como: infección del tracto urinario, gangrena de Fournier, cetoacidosis diabética y amputación de miembros inferiores (1,3).

COSTE

El impacto presupuestario sugiere que la introducción de dapagliflozina disminuiría el impacto actual del tratamiento de aquellos con IC-Fer, solo si se mantiene la indicación como tercer escalón y si no se suma al tratamiento con sacubitrilo/valsartán (1,4). La disminución del impacto viene condicionada por el menor coste de dapagliflozina respecto a sacubitrilo/valsartán. Además, dapagliflozina supone un menor coste para el paciente, ya que, a diferencia de sacubitrilo/valsartán, tiene aportación reducida (1,4).



Fuente de datos: FET. Navarra.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Dapagliflozina representa una opción de tratamiento en pacientes sintomáticos con IC-Fer (FEVI \leq 40%) y niveles plasmáticos elevados de biomarcadores de péptido natriurético B (BNP o NT-proBNP) que presenten un mal control (de forma que continúen sintomáticos con grado II-III de la NYHA) pese al tratamiento con dosis estables de IECA o ARA-II en combinación con β B y ARM (salvo intolerancia o contraindicación a los mismos) a las dosis optimizadas, tras haber valorado que el mal control no es debido a incumplimiento terapéutico. No existen datos suficientes para recomendarlo en NYHA IV. Dapagliflozina se ha estudiado en una población específica y se desconoce si su efecto puede ser extrapolable a otras poblaciones (4).

No existen comparaciones directas entre dapagliflozina y sacubitrilo/valsartán. El instituto británico NICE elaboró una comparación indirecta concluyendo que la eficacia es similar en reducción de la morbilidad y la mortalidad (5). Dapagliflozina se administra una vez al día y no requiere titular la dosis, mientras que sacubitrilo/valsartán se administra dos veces al día y requiere titular la dosis (6). Aunque ambos fármacos difieren en su mecanismo de acción, podrían situarse en un tercer escalón de tratamiento, en pacientes no controlados a pesar del tratamiento optimizado con las terapias de primera (IECA o ARA-II con β B) y segunda línea (ARM). Dapagliflozina es una opción más eficiente que sacubitrilo/valsartán (4). Existe la posibilidad de tratamiento combinado con dapagliflozina y sacubitrilo/valsartán (+ β B+ARM); pero los datos de dapagliflozina en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán son limitados (sólo un 11% de pacientes en el ensayo DAPA-HF). Se dispone de un análisis de los resultados de este subgrupo, que muestran que la eficacia y seguridad son similares a los de toda la población del ensayo (4).

A la vista de la información disponible, parece que dapagliflozina **aporta en situaciones concretas**, en pacientes con IC-Fer mal controlados con terapias de primera y segunda línea, como tercer escalón de tratamiento añadido a la terapia estándar.

BIBLIOGRAFÍA

- Informe de Posicionamiento Terapéutico de Dapagliflozina (Forxiga®/Edistride®) en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida en pacientes adultos IPT, 12/2022. [AEMPS. 2022.](#)
- Ficha Técnica de Forxiga®. [CIMA 2023.](#)
- EPAR forxiga®. [EMA/H/C/002322 - WS/2299.](#)
- Tercer escalón en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: sacubitrilo/valsartán y glicozinas. [Hoja de evaluación de medicamentos de Castilla la Mancha. 2022](#)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Technology appraisal guidance TA679. [Dapagliflozin for treating chronic heart failure with reduced ejection fraction.](#)
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de Terapéutico de sacubitrilo/valsartán (Entresto®) en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática en pacientes adultos con fracción de eyección reducida. [AEMPS 2022](#)

Este documento puede citarse como:

Medicamento. Ficha Eval Medicam. [Internet] 2023 [Consultado fecha]; (3): [2p.] DOI: 10.11119/FEM2023-03. Disponible en: <https://www.cadime.es/fichas-de-nuevos-medicamentos.html>