Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME)

EMPAGLIFLOZINA
Insuficiencia cardíaca crónica sintomática

2023; (6)
http://dx.doi.org/10.11119/FEM2023-06

http://www.cadime.es

Ficha de Evaluación de MEDICAMENTOS

NUEVA INDICACIÓN	GRUPO TERAPÉUTICO
Empagliflozina (DCI).	A10BK inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2).
MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)	**PRESENTACIONES**
▼ Jardiance® (Boehringer Ingelheim)	Comprimidos recubiertos con película: 10 mg y 25 mg.
FECHA DE EVALUACIÓN	**CONDICIONES DE DISPENSACIÓN**
Septiembre, 2023.	Con receta médica

PUNTOS CLAVE

- Empagliflozina (EM) es un antidiabético oral (iSGLT-2), autorizado para la insuficiencia cardíaca crónica sintomática y financiado para la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida IC-FEr (FEVI ≤ 40%) y niveles plasmáticos elevados de NT-proBNP, no controlados con las terapias recomendadas para IC-FEr. Además, EM también está autorizada para la DM2.
- El tratamiento con EM se asoció a una reducción significativa de la variable principal combinada (muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca), en dos ensayos clínicos realizados, el primero con población con IC-FEr sintomáticos y con tratamiento optimizado (HR=0,75); y el segundo con FEVI >40% sintomáticos y estables (HR=0,79). El beneficio se observó en pacientes con y sin DM2.
- El perfil de seguridad de EM es concordante con la información disponible hasta el momento. La incidencia de eventos adversos (hipotensión, hipoglucemia, infecciones urinarias, etc.) fue similar al grupo placebo, excepto las infecciones genitales leves que fueron más frecuentes en aquellos tratados con EM. Los efectos adversos graves fueron ligeramente inferiores a la notificada en el grupo placebo
- A la vista de la información disponible, parece que EM **aporta en situaciones concretas,** en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica sintomática. No existen estudios de comparación directa con otros iSGLT-2.

APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS

QUÉ ES

Empagliflozina (EM) es un antidiabético oral iSGLT-2, que reduce la reabsorción de glucosa y sodio produciendo una excreción urinaria de glucosa y la diuresis osmótica.

EM ha sido autorizado para la insuficiencia cardíaca (IC) crónica sintomática y financiado para la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida o IC-FEr, según un valor fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)≤ 40%, y niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético tipo NT-proBNP, no controlados. Los tratamientos recomendados en IC-FEr son: los inhibidores del enzima convertidor de angiotensina o IECA o inhibidores del receptor AT1 de angiotensina II o ARA-II, el sacubitrilo/valsartán (inhibidor dual de la neprilisina y del receptor de angiotensina II), los betabloqueantes (BB), antagonistas de los receptores mineralocorticoides o ARM (p. ej, espironolactona) y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 o iSGLT-2 (dapagliflozina y empagliflozina). EM está también autorizada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (1,2).

Se administra a dosis de 10 mg/día, con o sin alimentos. No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con edad avanzada, insuficiencia renal o insuficiencia hepática. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave; tasa de filtración glomerular TFG<30 mL/min/1,73m^2 en pacientes con DM2; o TFG<20 mL/min/1,73m^2 en pacientes con IC, con enfermedad renal terminal o en hemodiálisis (1,2).

La eficacia demostrada no es extrapolable a pacientes con clase funcional NYHA IV

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

En todos los pacientes con IC-FEr sintomática, se recomiendan las medidas higiénico-dietéticas (cambios del estilo de vida) y el tratamiento farmacológico incluyendo: a) inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) -o ARA-II cuando existe intolerancia-; o sacubitrilo/valsartán; b) betabloqueantes (BB); c) antagonistas del receptor mineralocorticoide/aldosterona (ARM); d) 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.

ISSN:2255-4491

Escuela Andaluza de Salud Pública
Consejería de Salud y Consumo

Empagliflozina (EM) frente a sus comparadores

Comparadores de referencia	Dapagliflozina (DA)
Eficacia	Ausencia de datos comparativos
Seguridad	Perfil de seguridad similar
Pauta	Igual
Coste	Similar

EFICACIA

La eficacia de la EM en IC ha sido evaluada en dos ensayos clínicos fase III, aleatorizados, doble ciego y frente a placebo. El **EMPEROR-Reduced** incluyó pacientes con IC-FEr sintomáticos (FEVI≤ 40%), y con tratamiento optimizado. El **EMPEROR-Preserved** incluyó pacientes con IC con fracción de eyección preservada o IC-FEp (FEVI>40%) sintomáticos y estables. El objetivo principal en ambos ensayos fue evaluar el efecto de la EM sobre el riesgo de muerte CV u hospitalización por IC (1).

Ensayos pivotales de EM

	EMPEROR-Reduced (IC-FEr - FEVI≤ 40%)	EMPEROR-Preserved (IC-FEp - FEVI>40%)
Características		
º pacientes % mujeres	3.730 (1.863 con EM) 24% mujeres	5.988 (2.997 con EM) 45% mujeres
Edad media	67 años	72 años
FEVI media	27,5%	54%
Clase funcional	75% en NYHA II	81% en NYHA II
Mediana NT-proBNP	1.900 pg/ml	950 pg/ml
Con DM2	50%	49%
Con cardiopatía isquémica	52%	35%
Con fibrilación auricular	37%	51%
TFG<60 mL/min/1,73m²	48%	50%
***Variable principal combinada:** tiempo hasta muerte CV u hospitalización por IC*		
HR	0,75 (IC95%: 0,65-0,86)	0,79 (IC95%: 0,69-0,90)
RAR	5,3%	3,3%
NNT	19 (IC95%:13-37) a 16 meses	31 (IC95%:20-71) a 26 meses

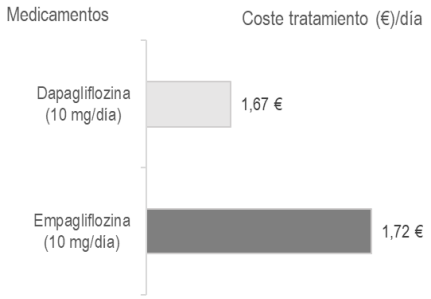
Los resultados de la variable principal se consideran clínicamente relevantes para el EMPEROR-Reduced; sin embargo, el EMPEROR-Preserved mostró un beneficio absoluto menor y fue necesario más tiempo para alcanzarlo. En el análisis exploratorio no ajustado sugiere que este resultado puede ser debido principalmente a una reducción en las hospitalizaciones por IC: EMPEROR-Reduced (HR=0,69; IC95%: 0,59-0,81) y EMPEROR-Preserved (HR=0,71; IC95%: 0,60-0,83). No se hallaron diferencias significativas en la mortalidad CV: EMPEROR-Reduced (HR=0,92; IC95%: 0,75-1,12) y EMPEROR-Preserved (HR=0,91; IC95%: 0,76-1,09). El beneficio se observó en pacientes con y sin DM2 (1).

En general, en el ensayo EMPEROR-Reduced el beneficio en la variable principal fue homogéneo en los diferentes subgrupos, salvo para la raza (beneficio menos pronunciado en la raza blanca) y la FEVI, (mayor beneficio en aquellos con FEVI≤30%). En el EMPEROR-Preserved el análisis de subgrupos podría sugerir un menor impacto en pacientes con FEVI>60% (1).

SEGURIDAD

El perfil de seguridad de la EM en pacientes con IC es concordante con la información disponible. La incidencia de efectos adversos (hipotensión, hipoglucemia, infecciones urinarias, cetoacidosis diabética, fracturas óseas y amputaciones no traumáticas) fue similar a placebo excepto las infecciones genitales leves que fueron más frecuentes entre los pacientes tratados con EM. La incidencia de infecciones genitales complicadas fue similar y la del resto de efectos adversos graves fue ligeramente inferior en el grupo EM (1).

COSTE



Fuente de datos: FET. Navarra

El medicamento tiene aportación reducida y no requiere visado.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

En la IC-FEr (FEVI≤40%), EM mostró ser eficaz en la variable principal combinada (tiempo hasta muerte CV u hospitalización por IC) en pacientes sintomáticos con NT-proBNP elevados a pesar de tomar otros tratamientos con demostrado beneficio pronóstico (1).

Los iSGLT-2 con indicación autorizada para la IC crónica sintomática son EM y dapagliflozina (DA), no existiendo una comparación directa entre ellas. La EM no ha mostrado reducción en la mortalidad CV (variable secundaria). Por el contrario, en el estudio DAPA-HF (pacientes con FEVI ≤40%) se observó una reducción en la mortalidad CV (componente de la variable principal) en los pacientes tratados con DA. Destacar que EMPEROR-Reduced se planificó para incluir pacientes con mayor riesgo de evento.

En la IC-FEp el tratamiento estándar son los diuréticos, así como el tratamiento de la comorbilidad asociada. La EM es el primer fármaco que ha mostrado beneficio en pacientes con IC con FEVI>40% y NT-proBNP elevados en la variable principal combinada (tiempo hasta muerte CV u hospitalización por IC). Sería deseable tener una mayor solidez de la evidencia en pacientes con valores FEVI más elevados (1).

La DA en pacientes con FEVI preservada o ligeramente reducida también mostraron beneficio en la variable principal combinada (tiempo hasta muerte CV, hospitalización o visita a urgencias por IC). Los resultados con ambos fármacos en IC-FElr e IC-FEp sugieren que el beneficio podría ser principalmente a expensas de la reducción en las hospitalizaciones por IC, no habiéndose hallado diferencias significativas en la mortalidad CV (1).

La EM se ha estudiado en una población muy seleccionada y sólo el 51% de los pacientes inicialmente reclutados fueron incluidos en los ensayos, principalmente por los niveles de NT-proBNP. Por ello, los datos de eficacia y seguridad de EM no son extrapolables a otras poblaciones diferentes a las incluidas en los ensayos. El beneficio se evidenció, fundamentalmente, en clase NYHA II, ya que la mayoría de los pacientes incluidos estaban en esta clase funcional (75,1-81,1%). La escasa representación en los ensayos clínicos de pacientes en clase funcional NYHA IV (0,3-0,5%) podría no hacer extensible su beneficio a este grupo de población (1).

A la vista de la información disponible, parece que empagliflozina **aporta en situaciones concretas**, en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica sintomática y niveles plasmáticos elevados de NT-proBNP, que continúan sintomáticos a pesar del tratamiento optimizado.

BIBLIOGRAFÍA

1- Informe de Posicionamiento Terapéutico de Empagliflozina (Jardiance®) en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica sintomática en pacientes. AEMPS. 2023.
2- Ficha Técnica de Jardiance®. CIMA 2023.
3- Tercer escalón en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: sacubitrilo/valsartán y gliflozinas. Hoja de evaluación de medicamentos de Castilla la Mancha. 2022
4-. CHMP extensión of indication variation assessment report. Jardiance. EMA/102340/2022. 2022

Este documento puede citarse como:
Medicamento. Ficha Eval Medicam. [Internet] 2023 [Consultado fecha]; (6): [2p.] DOI: 10.11119/FEM2023-06. Disponible en: https://www.cadime.es/fichas-de-nuevos-medicamentos.html