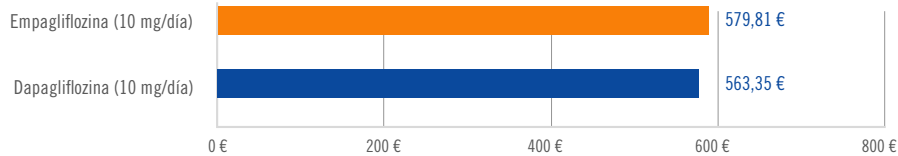


Empagliflozina en insuficiencia cardíaca crónica sintomática

Medicamento	JARDIANCE®
Laboratorio	Boehringer Ingelheim International GmbH
Presentación	10 mg, 30 comprimidos recubiertos con película (51,52€)
Grupo terapéutico	A10BK - Hipoglucemiantes no insulínicos (inhibidores de SGLT-2)
Condiciones de dispensación	Receta médica
Fecha de evaluación	Marzo 2023 (IPT)

Coste tratamiento/año (PVP €)*



* calculado PVP IVA menos deducción 7,5% según RD 8/2010

Resumen

- La empagliflozina a la dosis de 10 mg y la dapagliflozina 10 mg son los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) con la indicación autorizada en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) crónica sintomática en adultos. No existen comparaciones directas entre ambas.
- La IC, según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), se clasifica en: IC con FEVI reducida (IC-FEr) si la FEVI es igual o inferior al 40%; IC con FEVI ligeramente reducida (IC-FElr) si se sitúa entre el 41 y el 49%, e IC con FEVI preservada (IC-FE_p) si se sitúa en el 50% o por encima.
- La eficacia de la empagliflozina en la IC ha sido evaluada en dos ensayos clínicos: el *EMPEROR-Reduced* (IC-FEr) y el *EMPEROR-Preserved* (IC-FElr e IC-FE_p), ambos en fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. El primero de ellos incluyó pacientes con IC-FEr sintomáticos y con tratamiento optimizado. El segundo, incluyó pacientes con IC y FEVI > 40% sintomáticos y estables. La variable principal combinada fue el tiempo hasta el primer evento (muerte cardiovascular u hospitalización por IC). En el *EMPEROR-Reduced* se observó una reducción absoluta de riesgo (RAR) del 5,3% y un número necesario de pacientes a tratar para reducir un evento (NNT) de 19 (IC95% 13 a 37) a los 16 meses, cuya magnitud del efecto se considera clínicamente relevante. En el *EMPEROR-Preserved* el beneficio absoluto fue menor y se necesitó más tiempo para su obtención: RAR del 3,3% y un NNT de 31 (IC95% 20 a 71) a los 26 meses.
- En ambos estudios el beneficio se evidencia, fundamentalmente, en clase funcional NYHA II, ya que la mayoría de los pacientes incluidos estaban en ella. Asimismo, el análisis exploratorio no ajustado sugiere que este resultado puede ser debido principalmente a una reducción de hospitalizaciones por IC, no habiéndose hallado diferencias significativas en la mortalidad cardiovascular. El beneficio se observó en pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2 (DM2).
- El perfil de seguridad de la empagliflozina en pacientes con IC es concordante con la información disponible hasta el momento en el tratamiento de la DM2. En los ensayos para la IC la incidencia de efectos adversos (hipotensión, hipoglucemia, infecciones urinarias, etc.) fue similar a placebo, excepto las infecciones genitales leves que se notificaron con más frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina. La incidencia de efectos adversos graves fue ligeramente inferior a la notificada en el grupo placebo.
- La empagliflozina se ha estudiado en una población muy seleccionada y solo el 51% de los pacientes inicialmente reclutados en los ensayos clínicos cumplieron con los criterios de inclusión (la mayoría de las exclusiones estaban relacionadas con los niveles de NT-proBNP). Además, 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. Por todo ello, los datos de eficacia y seguridad de la empagliflozina no son extrapolables a otras poblaciones diferentes a las incluidas en los ensayos.

No valorable:
información insuficiente

No supone un avance
terapéutico

APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS

Modesta mejora
terapéutica

Importante mejora
terapéutica

Esta calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Castilla y León, Navarra y País Vasco.

La empagliflozina representa una opción de tratamiento para la reducción de hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca, en clase funcional NYHA II-III y con niveles plasmáticos elevados de NT-proBNP, que continúan sintomáticos a pesar del tratamiento optimizado. En pacientes con IC-FEr, dapagliflozina tiene mayor evidencia de eficacia al haber mostrado reducciones de mortalidad cardiovascular. Por otra parte, en la IC-FElr e IC-FE_p, ambos fármacos han demostrado beneficio en cuanto a la reducción de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, no habiendo diferencias significativas en la mortalidad cardiovascular.

INDICACIÓN Y POSOLOGÍA

La empagliflozina 10 mg está indicada en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática en adultos. Está financiada en pacientes con IC-Fer (FEVI \leq 40%) y niveles plasmáticos elevados de NT-proBNP, no controlados con las terapias actuales recomendadas para IC-Fer (IECA o ARA II o sacubitrilo/valsartán en combinación con un betabloqueante y un antagonista de receptores de mineralocorticoides (ARM), salvo intolerancia o contraindicación a los mismos), así como en el tratamiento de pacientes con FEVI $>$ 40%, sintomáticos y con niveles de NT-proBNP elevados.

La empagliflozina de 10 y 25 mg inicialmente fue autorizada para el tratamiento de la DM2 en monoterapia (cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia) o añadida a otros medicamentos.

Posología y forma de administración: 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; en pacientes con DM2 y filtrado glomerular estimado (Fge) $<$ 30 ml/min/1,73m² o con insuficiencia cardíaca y FGe $<$ 20 ml/min/1,73m² ni en pacientes con enfermedad renal terminal o en hemodiálisis.

MECANISMO DE ACCIÓN

No está claro el mecanismo por el cual la empagliflozina mejora el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca, aunque parece no tener relación directa con su efecto hipoglucemiante. La empagliflozina inhibe de forma selectiva el SGLT-2, incrementando moderadamente la diuresis osmótica, lo que conlleva una reducción del volumen plasmático y del extravascular, y una disminución leve de la tensión arterial. Todo ello podría aliviar potencialmente la precarga y poscarga ventricular, teniendo un efecto beneficioso sobre el remodelado cardíaco.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia de la empagliflozina en la IC ha sido evaluada en dos ensayos clínicos: el *EMPEROR-Reduced* y el *EMPEROR-Preserved*, ambos en fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. El primero de ellos incluyó pacientes con IC-Fer sintomáticos y con tratamiento optimizado. El segundo, incluyó pacientes con IC y FEVI $>$ 40% sintomáticos y estables. El objetivo principal en ambos ensayos fue evaluar el efecto de la empagliflozina sobre el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por IC.

En el estudio *EMPEROR-Reduced* se incluyeron 3.730 pacientes (1.863 en el grupo de empagliflozina y 1.867 en el de placebo); el 24% eran mujeres; media de edad: 67 años; media de FEVI: 27,5%; el 75% de los pacientes en clase funcional NYHA II; mediana de NT-proBNP: 1.900 pg/ml;

un 50% con DM2; un 52% con cardiopatía isquémica; un 37% con fibrilación auricular y un 48% con FGe $<$ 60 ml/min/1,73m². El 94,7% de los pacientes estaban en tratamiento con betabloqueantes, el 71% con ARM, el 70% con IECA/ARAII y el 19,5% con sacubitrilo/valsartán.

En el estudio *EMPEROR-Preserved* se incluyeron 5.988 pacientes (2.997 en el grupo empagliflozina y 2.991 en el de placebo), 45% mujeres, media de edad de 72 años, media de FEVI 54%, el 81% en clase funcional NYHA II, mediana de NT-proBNP 950 pg/ml, 49% con DM2, 35% con cardiopatía isquémica, 51% con fibrilación auricular y un 50% con un FGe $<$ 60 ml/min/1,73m².

La variable principal combinada en ambos estudios fue el tiempo hasta el primer evento, ya fuera muerte CV u hospitalización por IC, variable considerada clínicamente relevante. En el *EMPEROR-Reduced* (IC-Fer) se observó un HR 0,75 (IC95% 0,65 a 0,86) y una RAR 5,3% (NNT de [19 (IC95% 13 a 37 a los 16 meses)]). La magnitud del efecto se considera clínicamente relevante. En el *EMPEROR-Preserved* (IC-Fer e IC-FEp) la empagliflozina demostró un beneficio absoluto menor y fue necesario más tiempo para mostrar beneficio: HR de 0,79 (IC95% 0,69 a 0,90) y RAR 3,3% (NNT de 31 [IC95% 20 a 71]) a los 26 meses.

En ambos estudios 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 cardiovascular: *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.

En el estudio *EMPEROR-Reduced*, el beneficio en la variable principal en general fue homogéneo en los diferentes análisis de subgrupos (salvo en la raza, que en la blanca fue menor) y mostró un mayor beneficio en los pacientes con FEVI \leq 30%. En el *EMPEROR-Preserved*, el análisis por subgrupos según el valor de la FEVI sugiere un menor impacto de hospitalizaciones por IC (variable secundaria clave) en pacientes con FEVI $>$ 60%.

En ninguno de los dos estudios hubo diferencias en la mortalidad por cualquier causa, que era una variable complementaria.

SEGURIDAD

El perfil de seguridad de la empagliflozina en pacientes con IC es concordante con la información disponible hasta el momento en el tratamiento de la DM2. En los ensayos para la IC 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 se notificaron con más frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina. La incidencia de infecciones genitales complicadas fue similar en ambos grupos y la del resto de efectos adversos graves fue ligeramente inferior con empagliflozina que con placebo.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La empagliflozina y la dapagliflozina son los iSGLT-2 con la indicación autorizada en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) crónica sintomática. No existen comparaciones directas entre ambas.

En la IC-Fer (FEVI \leq 40%) la empagliflozina demostró ser eficaz en la variable principal combinada (tiempo hasta muerte cardiovascular (CV) u hospitalización por IC) en pacientes con niveles de NT-proBNP elevados que persisten sintomáticos a pesar de tomar otros tratamientos con beneficio pronóstico demostrado (IECA o ARA-II o sacubitrilo/valsartán en combinación con betabloqueantes y ARM).

La empagliflozina no ha demostrado reducción en la mortalidad cardiovascular (variable secundaria exploratoria). Por el contrario, en el estudio DAPA-HF (pacientes con FEVI \leq 40%) se observó una reducción en la mortalidad CV (componente de la variable principal) en los tratados con dapagliflozina. Hay que tener en cuenta que el *EMPEROR-Reduced* se planificó para incluir pacientes con mayor riesgo de evento.

En la IC-FEp el tratamiento estándar son los diuréticos y el tratamiento de la comorbilidad asociada. La empagliflozina es el primer fármaco que ha mostrado beneficio en pacientes con IC con FEVI $>$ 40% y niveles de 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 mayores valores de FEVI.

En el estudio *DELIVER*, la dapagliflozina en pacientes con FEVI preservada o ligeramente reducida también ha demostrado beneficio en la variable principal combinada (tiempo hasta muerte CV, hospitalización o visita a urgencias por IC). Los resultados con ambos fármacos en IC-Fer e IC-FEp sugieren que el beneficio se debe a la reducción en las hospitalizaciones por IC, no habiéndose hallado diferencias significativas en la mortalidad CV.

La empagliflozina se ha estudiado en una población muy seleccionada y solo el 51% de los pacientes inicialmente reclutados en los ensayos cumplieron con los criterios de inclusión (la mayoría de los excluidos lo fueron por los niveles de NT-proBNP). Por ello, los datos de eficacia y seguridad de la empagliflozina no son extrapolables a otras poblaciones diferentes. El beneficio se evidencia, fundamentalmente, en clase funcional NYHA II, ya que la mayoría de los pacientes incluidos estaban en esta clase. La escasa representación de pacientes en NYHA IV (0,3-0,5%) cuestiona el beneficio en este grupo.

La empagliflozina representa una opción de tratamiento para la reducción de hospitalizaciones en pacientes con IC y niveles plasmáticos elevados de NT-proBNP, que continúan sintomáticos a pesar del tratamiento optimizado, sin olvidar la importancia del control óptimo de las comorbilidades.



Documento elaborado por el Grupo de Trabajo de Atención Primaria de la Comisión Asesora en Farmacoterapia de Castilla y León (CAFCYL), en colaboración con el Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CMENM) a partir del Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) disponible en la página web de la AEMPS: [Empagliflozina \(Jardiance®\) en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática en pacientes adultos](#).
Adoptado por la CAFCYL el 18 de octubre de 2023