

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V1/12-2022

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Dapagliflozina (Forxiga®/Edistride®) en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida en pacientes adultos.

Fecha de publicación: 24 de febrero de 2022

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es una enfermedad progresiva que resulta de una alteración estructural del corazón o funcional del llenado o eyección ventricular y que se caracteriza por disnea, debilidad, edemas y otros signos y síntomas que conducen a hospitalizaciones repetidas, empeoramiento de la calidad de vida y una alta tasa de mortalidad. La IC es una enfermedad multifactorial, y más del 85% de los pacientes presenta comorbilidades, empeorando su pronóstico. La prevalencia de la enfermedad se estima en torno al 2-3% de la población adulta, lo que supone que en España padecen esta enfermedad en torno a 700.000 pacientes. Aproximadamente el 50% de los pacientes con IC van a sufrir un ingreso hospitalario el primer año desde el diagnóstico, con reingresos hasta en el 80% de los casos en 5 años. (1,2)

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la IC establecen 3 categorías diagnósticas dependiendo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), la cual tiene una clara importancia pronóstica en estos pacientes: 1) fracción de eyección reducida (IC-FER), si FEVI < 40%; 2) fracción de eyección ligeramente reducida (IC-FElr), si FEVI entre 40-49%; 3) fracción de eyección preservada (IC-FEp), si FEVI ≥ 50%. En todas las categorías se requieren síntomas y/o signos de IC para el diagnóstico. (2,3) Para la clasificación funcional según la gravedad de los síntomas y la limitación a la actividad física se utiliza la escala de la “New York Heart Association” (NYHA), que define 4 clases funcionales (I a IV), de forma que en la clase I no existe limitación y en la clase IV hay incapacidad para realizar cualquier actividad física y los síntomas aparecen en reposo. (2,3)

La IC-FER suele ser debida a una disfunción sistólica asociada a cardiopatía isquémica y/o miocardiopatía dilatada, y es más frecuente en varones.

Los objetivos del tratamiento de la IC-FER son prolongar la supervivencia, disminuir los ingresos hospitalarios y mejorar los síntomas y la calidad de vida. (3) Las guías de la ESC establecen la priorización de fármacos con el mayor grado de recomendación en cuanto al impacto en reducción de mortalidad y de hospitalizaciones por IC, siendo estos los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o sacubitrilo/valsartán (inhibidor de la neprilisina y

del receptor de la angiotensina II), beta bloqueantes (βB), antagonistas de los receptores de mineralcorticoides (ARM) e inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) (dapagliflozina y empagliflozina). (2) Otros fármacos con distintos grados de evidencia que pueden usarse en ciertos pacientes seleccionados con IC-FER son ivabradina, hidralazina, isosorbida dinitrato y digoxina. En algunos casos también se requiere el uso de dispositivos cardíacos. (2,4)

La adherencia al tratamiento de la IC suele ser baja, por lo cual es muy importante valorarla antes de añadir otros fármacos. (5)

Recientemente ha aparecido nueva evidencia del papel de los iSGLT-2, las denominadas gliflozinas, en el tratamiento de la IC-FER. Estos fármacos fueron autorizados inicialmente como hipoglucemiantes orales para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y su mecanismo de acción hipoglucemiante se basa en la reducción de la reabsorción de glucosa del filtrado glomerular en el túbulo proximal conllevando una diuresis osmótica. (6,7)

En el estudio de seguridad cardiovascular (CV) realizado con dapagliflozina (DECLARE-TIMI) en pacientes con DM2 y riesgo CV elevado, se demostró la no inferioridad de dapagliflozina frente a placebo en la variable combinada de muerte CV, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal, y la superioridad en la variable combinada co-primaria de muerte CV y hospitalización por IC. (8) Esta variable co-primaria se añadió a raíz de los resultados del estudio de empagliflozina (EMPA-REG-OUTCOME). (9) El análisis exploratorio de las variables secundarias mostró que dapagliflozina, igual que el resto de iSGLT-2, era superior a placebo en la disminución de las hospitalizaciones por IC. Estas observaciones generaron la hipótesis de que dapagliflozina podría tener un papel beneficioso en la IC independiente del control glucémico y se inició el programa de desarrollo de dapagliflozina en IC.

A pesar del avance en la terapéutica de los pacientes con IC, existe la necesidad del desarrollo de nuevos tratamientos que mejoren la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes, y reducir el elevado número de hospitalizaciones asociadas al agravamiento de la IC (10).

DAPAGLIFOZINA (FORXIGA®/EDISTRIDE®)

Dapagliflozina es un iSGLT-2 que ha sido autorizado para el tratamiento en adultos de la IC crónica sintomática con FE_r. Inicialmente había sido aprobada para el tratamiento de la DM2 y recientemente se ha autorizado también para el tratamiento de la enfermedad renal crónica. (11) Se encuentra disponible en comprimidos recubiertos con película de 10 mg, con una posología de 10 mg/día, con o sin alimentos.

No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con edad avanzada o insuficiencia renal. La experiencia es limitada en pacientes con TFG_e < 25 ml/min/1,73 m². (11)

En caso de insuficiencia hepática grave, la ficha técnica recomienda una dosis de inicio de 5 mg. Sin embargo, esta presentación no está actualmente comercializada en España y los comprimidos de 10 mg no deben partirse.

Dapagliflozina no está indicado para el tratamiento de la IC en pacientes con DM tipo 1 (DM1) ni en pacientes con IC-FE_p, debido a que estos subgrupos de pacientes no fueron incluidos en su estudio principal en IC.

Farmacología

La inhibición del SGLT2 por dapagliflozina reduce la reabsorción de glucosa del filtrado glomerular en el túbulo proximal renal con una reducción concomitante de la reabsorción de sodio que conduce a la excreción urinaria de glucosa y a la diuresis osmótica. Por lo tanto, dapagliflozina aumenta el suministro de sodio al túbulo distal, lo que se cree que aumenta la retroalimentación tubuloglomerular y reduce la presión intraglomerular. Esto, combinado con la diuresis osmótica, conduce a una reducción de la sobrecarga de volumen, a una reducción de la presión sanguínea y a una disminución de la precarga y la poscarga, que puede tener efectos beneficiosos en el remodelado cardíaco. Otros efectos son el aumento del hematocrito y la reducción del peso corporal. (11-16) A pesar de las diferentes hipótesis, el mecanismo por el que dapagliflozina ejercería su acción en la IC todavía no está completamente dilucidado.

La biodisponibilidad oral de dapagliflozina es del 78%. Presenta una semivida de eliminación de aproximadamente 12,9 h, y se metaboliza principalmente en hígado y riñón en dapagliflozina 3-O-glucurónido. La eliminación de dapagliflozina se realiza un 75% en orina y 21% en heces. (11,17)

Eficacia (11,13,18)

DAPA-HF

Los datos de eficacia se basan en un ensayo pivotal fase III (DAPA-HF). Se trata de un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con IC-FE_r (NYHA II-IV y FEVI ≤ 40%), diseñado con el objetivo de determinar el efecto de dapagliflozina 10 mg, cuando se añade a la terapia de

tratamiento estándar, en la incidencia de muerte CV y empeoramiento de la IC (variable combinada).

Los pacientes debían cumplir con todos los siguientes criterios de inclusión para entrar en el estudio:

a) Adultos con un diagnóstico documentado de IC y clase funcional II-IV de la NYHA presente al menos 2 meses, con y sin DM2;

b) Tratados con el estándar de tratamiento reconocido localmente (tratamiento farmacológico +/- dispositivos cardíacos). La terapia debía haber sido optimizada individualmente y estable durante ≥ 4 semanas antes de la visita 1 e incluir (a menos que estuviera contraindicado o no tolerado): IECA o ARA-II o sacubitrilo/valsartán, más βB; además ARM si lo consideraba el facultativo. Los diuréticos estaban permitidos para controlar la volemia;

c) FEVI ≤ 40% y niveles de la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) ≥ 600 pg/ml si no había sido hospitalizado por IC en los 12 meses anteriores o ≥ 400 pg/ml si había sido hospitalizado por IC en los 12 meses anteriores. Los pacientes con fibrilación auricular (FA) o flutter debían tener un nivel ≥ 900 pg/ml, independientemente de los antecedentes de hospitalización por IC.

Se excluyeron pacientes con hipotensión sintomática o presión sistólica < 95 mmHg, descompensación de la IC durante las últimas 4 semanas, eventos CV significativos (incluyendo cirugía) durante las últimas 12 semanas, DM1, enfermedad renal grave (TFG_e < 30 ml/min/1,73 m²) o cualquier condición, no limitada a malignidad, con una esperanza de vida de menos de 2 años según el juicio clínico del investigador.

La variable principal compuesta fue el tiempo hasta el primer evento de empeoramiento de la IC (hospitalización o visita a urgencias que requiere tratamiento intravenoso) o muerte por evento CV.

Algunas de las variables secundarias incluidas fueron: tiempo hasta la muerte por evento CV u hospitalización por IC, número de hospitalizaciones por IC (incluyendo readmisiones), tiempo hasta empeoramiento o fracaso renal (variable compuesta) y mortalidad por cualquier causa. La calidad de vida se evaluó mediante los cambios en el "Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire" (KCCQ) a los 8 meses, respecto al basal. Dicha escala mide los resultados informados por el paciente ("Patient Reported Outcomes" [PRO]), con una puntuación de 0 a 100, cuanto más alto el valor, menos síntomas. Se ha establecido que un cambio de 5 puntos en el cuestionario tiene relevancia en la mejora o deterioro de la calidad de vida de los pacientes.

El análisis de los resultados se realizó por intención de tratar.

Se reclutaron 8.134 pacientes, de los que se asignaron de forma aleatoria un total de 4.744 a recibir dapagliflozina 10 mg o placebo en adición a la terapia habitual del paciente. La principal causa para no aleatorizar a 3.390 pacientes fue por no cumplir con los criterios de inclusión. La razón de aleatorización fue de 1:1, y la aleatorización se estratificó por presencia o no de DM2.

Las características demográficas más relevantes de los pacientes se muestran en la tabla 1. La mayoría eran varones (77%), con NYHA clase II (67,5%) y antecedentes de cardiopatía isquémica (56%). Menos del 1% de los pacientes estaba en clase funcional IV. El 42% tenían DM2 y el 24% presentaban FA.

Tabla 1. Características basales

Características	Dapagliflozina 10 mg (N=2.373)	Placebo (N=2.371)
Edad (años)	66,2±11,0	66,5±10,8
Sexo (masculino) (%)	76,2	77,0
Región n (%)		
Asia/Pacífico	543 (22,9)	553 (23,3)
Europa	1.094 (46,1)	1.060 (44,7)
Norte América	335 (14,1)	342 (14,2)
Sudamérica	401 (16,9)	416 (17,5)
Clasificación NYHA (%)		
II	1.606 (67,7)	1.597 (67,4)
III	747 (31,5)	751 (31,7)
IV	20 (0,8)	23 (1,0)
FEVI % (mediana)	32	32
Etiología IC (%)		
Isquémica	1.316 (55,5)	1.358 (57,3)
No isquémica	857 (36,1)	830 (35,0)
Desconocida	200 (8,4)	183 (7,7)
NT-proBNP (pg/ml) *mediana (RIQ)	1.428 (857 – 2.655)	1.446 (857 – 2.641)
TFGe (ml/min/1.73 m ²) *media ±DE	66,0±19,6	65,5±19,3
Fibrilación auricular o flutter (%)	916 (38,6)	902 (38,0)
DM2(%)	993 (41,8)	990 (41,8)

DM2 = diabetes mellitus tipo 2; FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC = insuficiencia cardiaca; NT-proBNP = prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral; NYHA = clase funcional de la "New York Heart Association"; TFGe = tasa de filtración glomerular estimada.

*Grupo de estudio N=2.372. Grupo control N=2.370

Respecto al tratamiento de base de la IC, un 56% de los pacientes recibían IECA, un 27% ARA-II, un 11% sacubitrilo/valsartán, un 96% βB, un 71% ARM y diuréticos el 93%. El uso de dispositivos cardíacos fue alrededor del 33-34%.

Resultados:

Durante una mediana de 18,2 meses de seguimiento, la variable principal de muerte CV o empeoramiento de la IC ocurrió en 386 de 2.373 pacientes (16,3%) en el grupo de dapagliflozina y en 502 de 2.371 pacientes (21,2%) en el grupo placebo. La HR fue de 0,74 (IC95% 0,65 a 0,85) y el NNT de 21 (IC 95% 15 a 38). (Tabla 2).

Los resultados del análisis de los componentes de la variable principal (muerte CV, hospitalización por IC y visita a

urgencias por IC) fueron concordantes con el resultado global (Tabla 2).

No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento en el deterioro de la función renal (HR = 0,71; IC95%: 0,44 a 1,16; p=0,1681). Dapagliflozina se asoció a una reducción del riesgo de muerte por cualquier causa frente al grupo control (276 [11,6%] vs. 329 [13,9%] muertes; HR = 0,83; IC95%: 0,71 a 0,97; p = 0,0217), sin embargo, se trata de resultados con carácter exploratorio ya que el análisis jerarquizado se truncó en la variable renal.

Tabla 2. Variable principal, componentes y variables secundarias (mediana de seguimiento de 18,2 meses)

	Dapa 10mg (N=2.373)	Placebo (N=2.371)	HR (IC 95%)	Valor p*
	n (%)	n (%)		
Muerte CV o empeoramiento de la IC	386 (16,3%)	502 (21,2%)	0,74 (0,65 a 0,85)	<0,0001
Componentes de la variable principal compuesta				
Muerte CV u hospitalización por IC	382 (16,1%)	495 (20,9%)	0,75 (0,65 a 0,85)	<0,0001
Muerte CV	227 (9,6%)	273 (11,5%)	0,82 (0,69 a 0,98)	0,0294
Hospitalización o visita a urgencias por IC	237 (10%)	326 (13,7%)	0,70 (0,59 a 0,83)	<0,0001
Hospitalización por IC	231 (9,7%)	318 (13,4%)	0,70 (0,59 a 0,83)	<0,0001
Visita a urgencias por IC	10 (0,4%)	23 (1%)	0,43(0,20 a 0,90)	0,0213

CV = cardiovascular; DAPA: dapagliflozina; HR = hazard ratio (razón de riesgos instantáneos); IC = insuficiencia cardiaca; * Valor p en la prueba unilateral

El cambio en la puntuación total del KCCQ a los 8 meses fue de 6,1 puntos para dapagliflozina y de 3,3 puntos para placebo (p < 0,001). Un 57,4% de los pacientes en el grupo de dapagliflozina y un 50,0% en el grupo placebo tuvieron mejoras de 5 o más puntos en el KCCQ (p<0,0001).

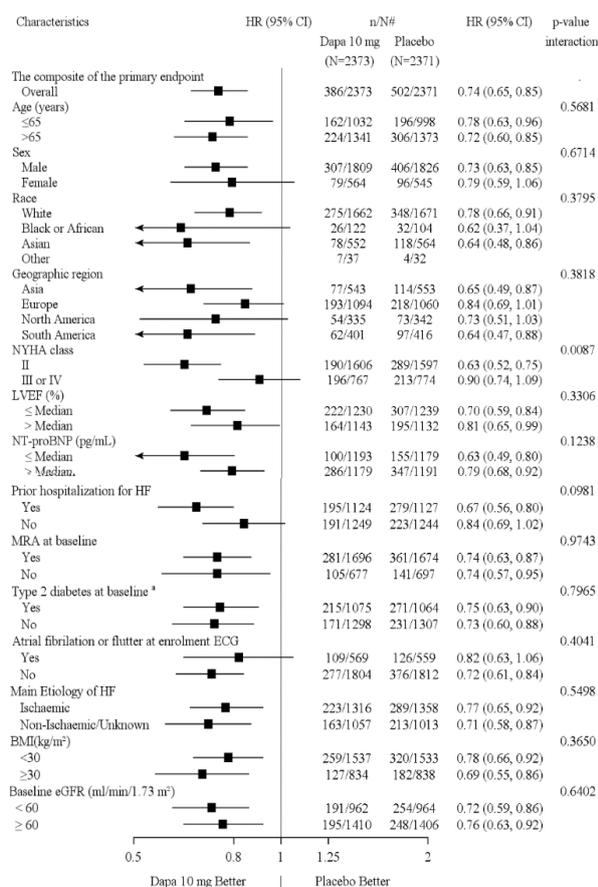
Análisis de subgrupos preespecificados

El efecto de dapagliflozina en la variable principal fue homogéneo en la mayoría de subgrupos analizados, por ejemplo, en los pacientes con o sin DM2, con excepción de los subgrupos por clase funcional, en los que hubo heterogeneidad significativa (p=0,0087). Dapagliflozina tuvo mayor eficacia en NYHA II (HR=0,63; IC95%: 0,52 a 0,75) que en NYHA III-IV (HR=0,90; IC95%: 0,74 a 1,09),

donde los resultados no alcanzaron la significación estadística.

También se observó una tendencia a una menor eficacia para dapagliflozina en los pacientes que no habían tenido hospitalizaciones previas por IC (HR=0,84; IC95%: 0,69 a 1,02) respecto a los que sí que habían tenido (HR=0,67; IC95%: 0,56 a 0,80), con una p de interacción < 0,1.

Figura 1. Análisis de subgrupos de la variable principal en el estudio DAPA-HF.



Con el objetivo de evaluar el efecto de dapagliflozina en función de la clase NYHA, también se realizaron análisis de subgrupos para los componentes de la variable principal. Para la muerte CV igualmente se encontró heterogeneidad significativa dependiendo de la clase funcional (p de heterogeneidad = 0,0023); en pacientes con NYHA II el efecto en mortalidad CV fue positivo (HR=0,63; IC95%: 0,49 a 0,81) mientras que el efecto en NYHA III-IV fue neutro (HR= 1,09; IC95%: 0,85 a 1,41). Para el componente de empeoramiento de la IC no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos y los resultados fueron favorables a dapagliflozina tanto en pacientes con NYHA II como en pacientes con NYHA III-IV.

Seguridad (13)

La seguridad de dapagliflozina en el tratamiento de la IC se evaluó incluyendo a todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis del fármaco en el estudio DAPA-HF: 4.736 pacientes (2.368 pacientes en cada grupo). La mediana de seguimiento fue de 18,2 meses.

El porcentaje de eventos adversos graves (EAG) fue de 37,8% y 42% en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Los más frecuentes en ambos grupos fueron los relacionados con la IC y la neumonía.

El número total de muertes fue menor en el grupo de dapagliflozina que en el grupo placebo (12,1% vs. 14,1%) durante todo el tiempo que duró el estudio (periodo de tratamiento más seguimiento).

La interrupción del tratamiento debido a EA fue similar en ambos grupos: 111 pacientes (4,7%) en el grupo de dapagliflozina frente a 116 pacientes (4,9%) en el grupo placebo. Los EA más comunes que condujeron a la interrupción del tratamiento fueron IC, mareos e hipotensión para el grupo de dapagliflozina e IC e insuficiencia renal en el grupo placebo.

La incidencia de infecciones en el tracto urinario fue baja y parecida en ambos grupos (0,8% vs. 0,9% con dapagliflozina y placebo respectivamente), y no se observaron diferencias entre los pacientes con o sin DM2. Ocurrieron 4 casos de pielonefritis, 3 de ellos en el grupo de dapagliflozina.

La incidencia de EA asociados a depleción de volumen (como por ejemplo deshidratación, hipovolemia o hipotensión) fue de 7,2% en el grupo de dapagliflozina frente a 6,5% en el grupo de placebo, no siendo las diferencias estadísticamente significativa.

Los eventos renales como insuficiencia renal o fallo renal ocurrieron con menor frecuencia en el grupo de dapagliflozina (6,0%) que en el grupo placebo (6,7%). Se observó una disminución de la TFGe a lo largo del estudio en ambos grupos de tratamiento. Estos cambios se presentaron antes y de forma más pronunciada en el grupo tratado con dapagliflozina, pero a los 20 meses del tratamiento fueron similares para ambos grupos (-8,0% vs -7,0%). Por su mecanismo de acción, los iSGLT-2 producen una caída inicial del filtrado, la cual es reversible, además de esperable.

La frecuencia de fracturas fue similar en ambos grupos (2,1% en cada grupo). Cabe destacar que en el subgrupo de TFGe < 45 ml/min/1,73 m², la incidencia fue superior en el grupo de dapagliflozina (4,1% vs 2,8%). La mayoría de fracturas en el grupo de dapagliflozina fueron debidas a caídas y ningún paciente refirió síntomas sugestivos de deshidratación o hipotensión ortostática que pudieran haber favorecido estas caídas.

El número de amputaciones no traumáticas fue bajo y similar en ambos grupos de tratamiento (0,5% vs. 0,5%). En pacientes con DM2 las amputaciones fueron más frecuentes que en el global de población (1,1% y 0,8% para dapagliflozina y placebo respectivamente). Todos los casos

fueron amputaciones quirúrgicas de las extremidades inferiores.

Se notificaron acontecimientos de cetoacidosis diabética en 3 pacientes con DM2 del grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo placebo. Todos estos pacientes estaban con tratamiento basal para su diabetes, uno de ellos con insulina.

Valoración del beneficio clínico

Dapagliflozina ha mostrado ser eficaz en el tratamiento de pacientes con IC-FER y tratamiento de base optimizado. Esta conclusión se basa en los datos obtenidos del ensayo DAPA-HF, en el cual dapagliflozina redujo un 4,9% el riesgo de presentar muerte CV o empeoramiento de la IC durante los 18 meses del ensayo (dapagliflozina 16,3% vs. placebo 21,2%), con un NNT de 21 (IC95%: 15 a 38): habría que tratar a 21 pacientes para, a lo largo de 18 meses, evitar la aparición de un evento en uno de ellos gracias al tratamiento. El efecto tendió a disminuir a medida que empeoraba la clase funcional, sin observarse diferencias estadísticamente significativas para la variable principal en los pacientes de clase NYHA III-IV (p de interacción 0,0087). La variable utilizada se considera clínicamente relevante, así como la magnitud de la diferencia observada respecto a placebo.

Respecto a la seguridad, el tipo e intensidad de los EA es concordante con el perfil de seguridad ya conocido de dapagliflozina. Los EA más frecuentes fueron los relacionados con la depleción de volumen (hipotensión, deshidratación e hipovolemia), que se presentaron en un 7,2% de los pacientes tratados con dapagliflozina y en un 6,5% de los tratados con placebo, aunque sin significación estadística. La hipotensión es una reacción adversa también característica del resto de tratamientos de la IC.

Dapagliflozina se ha estudiado en pacientes con FEVI \leq 40%, niveles plasmáticos elevados de BNP o de NT-proBNP y que presentaban un mal control pese al tratamiento con dosis estables del tratamiento de base de la IC. En este contexto, dapagliflozina representa un tratamiento que se añade a los ya existentes; de hecho, la propia ficha técnica menciona que se administra junto a otros tratamientos de la IC. Clásicamente se ha considerado como tratamiento de base la combinación de un IECA o ARA-II con β B y ARM (salvo intolerancia o contraindicación a los mismos). En pacientes mal controlados con esta terapia, se dispone actualmente de sacubitrilo/valsartán. No existen comparaciones directas entre dapagliflozina y sacubitrilo/valsartán. El NICE ha elaborado una comparación indirecta por el método Bucher en la que concluye que la eficacia de ambos fármacos en reducción de variables de morbilidad y mortalidad es similar. (19)

Los datos de dapagliflozina en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán son limitados, ya que representan únicamente alrededor del 10% del total de pacientes del ensayo DAPA-HF. Se dispone de un análisis de los resultados de este subgrupo que muestran que los resultados de eficacia y seguridad son similares a los de toda la población del ensayo (20).

Evaluación económica

En relación a la evaluación económica, no se ha elaborado un análisis de coste-utilidad ni coste-efectividad propio. Se ha realizado un análisis crítico de las evaluaciones económicas publicadas. Además, se ha realizado una descripción del coste/tratamiento año de dapagliflozina en esta indicación junto a otras alternativas existentes para el tratamiento de la IC con FEVI reducida: sacubitrilo/valsartán, enalapril y valsartán (Anexo, tabla 1). Sacubitrilo/valsartán, en línea con las condiciones de financiación, se recomienda en tercer escalón de tratamiento, mientras que enalapril o valsartán corresponden a tratamientos de elección en primera línea. Adicionalmente, se detallan también los costes/día de todas las opciones de tratamiento disponibles (Anexo, tabla 2).

Evaluaciones económicas publicadas

Tras el análisis de los resultados de las evaluaciones económicas publicadas, se dispone de tres estudios farmacoeconómicos de los cuales todos comparan el fármaco evaluado con la terapia estándar y se basan en modelos Markov (Anexo, tablas 3, 4 y 5) (21-23). Las tres evaluaciones son de coste-utilidad y coste-efectividad. Solo uno de los estudios (21) contempla el SNS español utilizando datos del estudio DAPA-HF y alguna referencia de estudios españoles para los costes unitarios.

En el caso base de este estudio, el coste promedio de los pacientes tratados con dapagliflozina + terapia estándar fue de 24.330 €. El coste promedio para el grupo terapia estándar fue de 19.642 €. Posteriormente, se calculó el RCUI que fue de 9.406 €/AVAC, que representa el coste adicional para ganar un AVAC al cambiar desde el tratamiento habitual a dapagliflozina. Al realizar un análisis de sensibilidad probabilístico, se obtuvo que el 91% era coste-efectiva a un umbral de 20.000 €/AVAC. (21)

El NICE, por su parte, evaluó el mismo modelo publicado por McEwan et al. (21) El comité evaluador concluyó que el modelo era apto para su utilización en el proceso de la toma de decisiones. El resultado del caso base de dapagliflozina + terapia estándar frente a terapia estándar presentado por el laboratorio titular de comercialización de dapagliflozina resultó en un RCUI, de 6.939 £/AVAC. Este caso base fue recalculado por el grupo evaluador tras incluir varias correcciones llegando a 7.264 £/AVAC, con un escenario máximo de 18.000 £/AVAC. En cuanto a la comparación dapagliflozina + terapia estándar frente a sacubitrilo/valsartán + terapia estándar, el comité concluyó que dapagliflozina era dominante en todos los escenarios, ya que tenía menos costes y era al menos igual de eficaz que sacubitrilo/valsartán. Por todo esto, el comité acordó que los RCUI más plausibles para dapagliflozina en comparación con todos los comparadores relevantes se encontraban dentro de lo que NICE normalmente considera un uso aceptable de los recursos del *National Health Service(NHS)*. (24)

Por otro lado, la agencia canadiense de evaluación de medicamentos y tecnologías sanitarias (CADTH) (25), evaluó la evaluación económica presentada por AZ (AstraZeneca). Esta consistía en un modelo de Markov con 17 estados de salud basados en la clasificación NYHA para los estados I, II, III y IV para la población con DM2 y sin DM2. Este modelo comparaba las alternativas dapagliflozina + terapia estándar frente a placebo + terapia estándar. Los datos utilizados para las probabilidades de transición provenían del estudio DAPA-HF así como las utilidades utilizadas en el modelo, que estaban basadas en el EQ5D suministrado a los participantes del estudio. La evaluación económica recoge las hospitalizaciones por IC, las visitas a urgencias, la mortalidad cardiovascular, la mortalidad por otras causas y los eventos adversos. Los costes de los eventos mencionados anteriormente se tomaron de estudios canadienses. El caso base de la evaluación ofrece una RCUI de 11.092 dólares canadienses por AVAC llegando a un máximo de 14.176 dólares canadienses por AVAC en los diferentes análisis de sensibilidad. La CADHT realizó un análisis del modelo encontrando varias limitaciones que fueron incorporadas por la CADHT en el modelo y se recalcularon los RCUI. Estos fueron desagregados para cada clase de NYHA encontrando que para NYHA clase II dapagliflozina + terapia estándar es coste-efectiva con un RCUI de 8.760 dólares canadienses por AVAC, sin embargo, para las clases III y IV, dapagliflozina + terapia estándar es dominada por la terapia estándar. De esta manera, la CADHT concluye su informe sugiriendo la financiación en el grupo en el que es eficiente, pero no pudiendo sugerir la financiación en las otras dos clases ya que, en ningún escenario de reducción de precio, el RCUI salía por debajo de 50.000 \$/AVAC.

En relación a la comparativa de costes de los eventos adversos descritos para dapagliflozina *versus* placebo, en la tabla 6 del Anexo se visualiza que, a nivel farmacoeconómico, estos efectos adversos no tendrían un impacto potencialmente significativo con la utilización de dapagliflozina, con la excepción de la aparición de cetoacidosis diabética, que tiene un coste por paciente de 2.756 euros. Adicionalmente, cabe destacar que según la comparación indirecta del NICE, se indica que no hay evidencia de diferencia en cuanto a los resultados en seguridad en los efectos adversos graves entre dapagliflozina y sacubitrilo/valsartán. En esta referencia, se describe que la metodología de recogida de eventos adversos entre el ensayo PARADIGM de sacubitrilo/valsartán y el DAPA-HF no se puede comparar, y que el tiempo de seguimiento del ensayo también es diferente. (24)

Estimación de impacto presupuestario

En el año 2020, se estima que en España hubo un total de 381.744 pacientes adultos con IC-FER, de ellos el 90% eran NYHA II-IV y de los cuales el 70% eran no diabéticos. Se ha estimado que el 93% de estos pacientes tendrían una TFG ≥ 30 ml/min/1,73m², lo que supondría un total de 219.912 pacientes susceptibles a tratamiento para el primer año en la estimación de impacto presupuestario. El flujo de pacientes

hasta determinar la población diana se representa en la tabla 7 del Anexo.

A este flujo de pacientes se le ha aplicado la distribución del mercado, en base a diferentes asunciones, entre la terapia estándar, terapia estándar con sacubitrilo/valsartán y la dapagliflozina + terapia estándar en el escenario actual y el escenario potencial. En el escenario potencial se asume que la dapagliflozina + terapia estándar consigue su cuota de mercado a sacubitrilo-valsartán. En el escenario alternativo, se ha considerado que dapagliflozina + terapia estándar obtenga su cuota de mercado a partes iguales de la terapia estándar y de la terapia estándar con sacubitrilo/valsartán. Con estas consideraciones, la distribución de pacientes en los diferentes escenarios del impacto presupuestario sería el que se presenta en la tabla 8 del Anexo.

Se ha calculado el coste de la terapia estándar utilizando una media ponderada en base a asunciones de utilización y, para el tratamiento de dapagliflozina + terapia estándar, se ha sumado el coste de dapagliflozina al de la terapia estándar antes calculada. No se incluye en los costes de la terapia estándar a sacubitrilo/valsartán por la asunción de que la dapagliflozina no se utilice conjuntamente con sacubitrilo/valsartán. Para estos cálculos se ha utilizado el PVL con el descuento correspondiente. Los precios se han actualizado anualmente utilizando el IPC pronosticado por el INE para el 2022 y 2023: 1%.

Con todo esto, el impacto presupuestario de incluir dapagliflozina, para el escenario potencial, sería de -11.058.504,75 € el primer año, -29.174.485,52 € el segundo y -37.475.419,78 € el tercero. (Anexo, tabla 9). Para el escenario alternativo el impacto sería de -3.506.209,84 €, -9.277.389,35 € y -11.609.766,46 € para los años 1, 2 y 3 respectivamente (Anexo, tabla 10). Es decir, en los dos escenarios propuestos se producirían una disminución del impacto económico que supone el tratamiento de pacientes con IC con FE reducida para el sistema.

El análisis de impacto presupuestario se ha realizado con el PVL sin IVA, resultando en la disminución del impacto económico al SNS tal y como se muestra en la tabla 10 del Anexo. Sin embargo, si se utilizaran los precios PVP + IVA, el análisis de impacto presupuestario reflejaría una disminución mayor ya que la diferencia entre dapagliflozina y sacubitrilo/valsartán es mayor entre el precio que paga el paciente en la oficina de farmacia (-16.696.197,01 € para el primer año, -44.047.474,43 € para el segundo y -56.590.192,67 € para el tercero).

Hay que tener en cuenta que la disminución del impacto económico del tratamiento viene condicionada porque se ha asumido un porcentaje elevado de pacientes que actualmente están con terapia estándar y sacubitrilo/valsartán y, por tanto, al entrar dapagliflozina con un precio menor en el escenario potencial, desplaza a sacubitrilo/valsartán y produce una disminución del gasto potencial.

En el escenario alternativo, con solo asumir que dapagliflozina obtiene el 50% de su cuota de la terapia estándar y el 50% restante de la terapia estándar con sacubitrilo/valsartán, la disminución del impacto económico

del tratamiento al SNS es casi 4 veces menor. A este hecho, debemos también destacar que hemos asumido que ningún paciente en terapia estándar con sacubitrilo/valsartán va a sumar dapagliflozina, hecho que haría desaparecer la disminución del impacto económico entre el escenario potencial y alternativo el primer año solo con un 1% de los pacientes en esta situación.

Análisis de sensibilidad en el impacto presupuestario

Se ha realizado un análisis de sensibilidad aumentando la penetración de dapagliflozina sumada a la terapia estándar a expensas de la terapia estándar. Los datos de la distribución de los medicamentos tanto en el escenario actual como en el escenario potencial de este análisis de sensibilidad se encuentran en la tabla 11 del Anexo. El resultado de este análisis de sensibilidad es que la disminución del impacto es menor ya que el coste de la dapagliflozina es mayor que el de la terapia estándar (Anexo, tabla 12).

En un análisis de sensibilidad proporcionado por la compañía, se calculan los ahorros potenciales derivados de las estancias hospitalarias, visitas a urgencias y muertes cardiovasculares evitadas con la introducción de la dapagliflozina. Esto supondría una disminución del impacto extra de 2.921.857,52 €, 7.626.810,34 € y 9.857.207,47 € en los años 1, 2 y 3. Para este cálculo se han tenido en cuenta los datos del estudio DAPA-HF.

Teniendo en cuenta las nuevas guías clínicas publicadas en las que se potencia la asociación de dapagliflozina y sacubitrilo/valsartán en una población mucho más amplia a lo que supone el dato del 11% del ensayo DAPA-HF, se ha examinado la variación del impacto presupuestario según diferentes tasas de penetración de los tratamientos: Terapia estándar, Terapia Estándar + DAPA y DAPA+ Sac/Val. La ilustración 1 muestra los resultados de este análisis, en el eje de abscisas se representan distintas tasas de penetración de DAPA+TS y DAPA+SAC/VALy la barra correspondiente representa el impacto presupuestario en € reflejada en el eje de ordenadas.

DISCUSIÓN

En los ensayos de seguridad CV de dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina y ertugliflozina se observaron beneficios de los iSGLT-2 en la reducción de la hospitalización por IC respecto a placebo, a pesar de que la mayoría de los pacientes en estos ensayos no tenían IC. (8,9,26,27) A partir de estos resultados (variables secundarias), se inició el desarrollo clínico de estos fármacos en la indicación de IC.

La nueva indicación de dapagliflozina se basa en el ensayo pivotal DAPA-HF en pacientes con IC-FEr. El tratamiento con dapagliflozina redujo significativamente en un 26% el riesgo relativo respecto a placebo en la variable principal combinada de tiempo hasta empeoramiento de la IC (hospitalización o visita a urgencias que requiere tratamiento intravenoso) o muerte por evento CV, lo que en términos absolutos representa una reducción absoluta del riesgo (RAR) del 4,9% (dapagliflozina 16,3% vs. placebo 21,2%) durante el periodo de estudio (mediana de seguimiento de 18

meses). El beneficio del tratamiento con dapagliflozina se observó desde los primeros meses y se mantuvo durante todo el estudio, y se considera clínicamente relevante. También se apreciaron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de dapagliflozina en los síntomas y calidad de vida relacionada con IC, que fueron evaluadas con el cuestionario KCCQ a los 8 meses desde el inicio del estudio (13,18) aunque la relevancia clínica de estas diferencias es de difícil interpretación.

El diseño del estudio incluyó una fase de pre-aleatorización, de los 8.134 sujetos que se reclutaron, se aleatorizaron finalmente 4.744 sujetos (52%) que cumplían con los criterios de inclusión, lo que nos indica que el fármaco se ha estudiado en una población específica: el 67,5% de los pacientes estaban clasificados como clase II de la NYHA, el FEVI medio fue del 30%, la mediana de los niveles de NT-proPNB alrededor de 1.400 pg/ml y el 71% de los pacientes estaban en tratamiento con ARM. Esto implica que se desconoce si el efecto observado en el estudio puede ser extrapolable a una población diferente a la incluida en el ensayo clínico. Otra limitación de los datos disponibles es que no se poseen datos de eficacia en pacientes con una TFGe < 30 ml/min/1,73 m², dado que estos pacientes fueron excluidos, aunque posteriormente ha aumentado la evidencia y la ficha técnica actual autoriza el uso en pacientes con TFGe ≥ 25 ml/min/1,73 m². (11)

En cuanto a análisis de subgrupos, la eficacia de dapagliflozina fue consistente en la mayoría de subgrupos por características basales (sexo, edad, presencia de DM2, TFGe, entre otros). (28) No obstante, hubo interacción significativa (p=0,0087) dependiendo de la clase funcional NYHA basal, observándose el mayor efecto en la variable principal en los pacientes menos graves (NYHA II) en comparación con los más graves (NYHA III-IV), donde las diferencias respecto a placebo no fueron estadísticamente significativas. Los resultados están limitados por el bajo número de pacientes incluidos con clase IV (1%) y porque la evaluación de la clase funcional es relativamente subjetiva y los pacientes pueden moverse entre una clase y otra en periodos cortos de tiempo, dado que los síntomas cambian, lo que limita la aplicabilidad de esta distinción en la práctica clínica. Con el objetivo de evaluar la eficacia de dapagliflozina en los diferentes tipos de pacientes, se realizaron también análisis de subgrupos para los componentes de la variable principal. No hubo beneficio en mortalidad CV en los pacientes con clase NYHA III-IV, pero la EMA consideró que el beneficio de dapagliflozina en estos pacientes era positivo ya que sí se observaba una reducción de las hospitalizaciones por IC respecto a placebo. Hay que destacar que en otros análisis de subgrupos de factores asociados también a una mayor gravedad (FEVI baja, antecedentes de hospitalización por IC, puntuación basal baja en el cuestionario KCCQ) no se observaron peores resultados en los pacientes con peor pronóstico. (13)

El perfil de seguridad de dapagliflozina es concordante con la información disponible hasta el momento en el tratamiento de la DM2, y más recientemente para el de la enfermedad renal crónica; sin embargo, el período de

seguimiento fue reducido. Los EA más frecuentes fueron la depleción de volumen y eventos renales, que ocurrieron con frecuencia similar a placebo, aunque de forma más habitual que durante los ensayos clínicos en pacientes con DM2, probablemente debido al hecho de que los pacientes con IC se tratan habitualmente con diuréticos, lo cual aumenta el riesgo de dichos eventos. El número de EA graves fue menor en el grupo de dapagliflozina que en el grupo de placebo.

Durante la experiencia post-comercialización con los iSGLT-2 en DM2 se han generado alertas sobre los casos de cetoacidosis diabética y las amputaciones no traumáticas de miembros inferiores. (29,30) Respecto a la cetoacidosis diabética, se debe realizar la determinación de cuerpos cetónicos en pacientes diabéticos en tratamiento con iSGLT-2 que desarrollen síntomas sugestivos, incluso cuando los niveles de glucemia no sugieran el diagnóstico, e informar a los pacientes de este riesgo potencial y de su sintomatología, indicándoles que acudan al médico en el caso de que estos síntomas se presenten. En cuanto al riesgo de amputaciones, las notificaciones se han producido principalmente con canagliflozina en pacientes diabéticos, aunque no se puede descartar que dapagliflozina aumente también este riesgo.

De forma similar al DAPA-HF, recientemente se ha publicado el estudio EMPEROR-Reduced (31) para estudiar el beneficio de empagliflozina en pacientes con IC. Es un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en el que participaron 3.730 pacientes con IC NYHA II-IV, FEVI <40% con o sin DM2 (el 49,8% de los pacientes tenían DM2). La variable principal fue una variable combinada: hospitalización por IC o muerte por causa cardiovascular. Se observó una reducción de eventos con empagliflozina respecto a placebo [HR 0,75 (0,65-0,86)]. Esta reducción fue debida a las hospitalizaciones por IC ya que no se observó una reducción de la mortalidad CV. También mejoró la variable combinada renal.

Tanto los datos comparativos como los datos de tratamiento concomitante de sacubitrilo/valsartán y dapagliflozina son limitados. Hasta el momento no existe comparación directa, pero el NICE ha elaborado una comparación indirecta por el método Bucher en la que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos en las variables: tiempo para hospitalización por IC o muerte CV, tiempo para hospitalización por IC, muerte CV y tiempo para muerte por cualquier causa. (19). Únicamente alrededor del 11% de los pacientes del ensayo DAPA-HF estaban tratados con sacubitrilo/valsartán.

Existen diversos estudios en marcha con dapagliflozina, como el DELIVER para la eficacia de dapagliflozina en pacientes con IC y FEVI preservada (>40%) (NCT03619213), y el DAPA-MI para evaluar el posible beneficio CV en pacientes con infarto agudo de miocardio (NCT04564742). Dichos estudios ayudarán a complementar los datos disponibles y establecer con mayor precisión la posición de dapagliflozina en terapéutica de IC y obtener más datos respecto a su seguridad.

Se han identificado evaluaciones económicas publicadas de coste utilidad que concluyen que dapagliflozina respecto a las alternativas es coste-efectiva a un umbral de 20.000 € el AVAC. (21-25) Los resultados del análisis de impacto presupuestario sugieren que la introducción de dapagliflozina en el sistema produciría una disminución del impacto económico actual que supone el tratamiento de los pacientes con IC con FE reducida, solo si se mantiene la indicación como tercer escalón y si no se suma al tratamiento con sacubitrilo/valsartán. Esta disminución del impacto económico del tratamiento de estos pacientes viene condicionada por el menor coste de dapagliflozina respecto a sacubitrilo/valsartán. Hay que tener en cuenta que el coste del tratamiento de estos pacientes es de más de 84 millones de euros el primer año de penetración de la dapagliflozina con una tasa de penetración del 4,6% y seguirá creciendo según vaya penetrando más (Anexo, tabla 9). Debido a la incertidumbre presupuestaria que plantea la orientación de las nuevas guías clínicas, se hace un análisis de distintos grados de penetración que se reflejan en la ilustración 1, reflejando el impacto presupuestario de cada asunción.

CONCLUSIÓN

Dapagliflozina ha mostrado ser eficaz y segura en el tratamiento de pacientes con IC-FEr cuando se añade al tratamiento estándar. Esta conclusión se basa en los datos obtenidos del ensayo DAPA-HF, en el cual dapagliflozina redujo el riesgo de muerte CV y/o empeoramiento de la IC (hospitalización o visita a urgencias con tratamiento intravenoso) en comparación con placebo (HR 0,74 [IC95% 0,65 a 0,85]; RAR 4,9% [16,3% dapagliflozina vs. 21,2% placebo]; NNT 21 [IC95% 15 a 38]). El beneficio se observó en los pacientes con y sin DM2.

El análisis de subgrupos presenta posibles diferencias en la eficacia de dapagliflozina en función de la clase funcional (p de interacción de 0,0087). Los pacientes menos graves (NYHA II) mostraron mejores resultados en comparación con los más graves (NYHA III-IV), en los que las diferencias respecto a placebo no fueron estadísticamente significativas. En los pacientes con clase NYHA III-IV, la EMA consideró que el beneficio de dapagliflozina era positivo ya que se observaba una reducción de las hospitalizaciones por IC respecto a placebo (13).

Dapagliflozina se ha estudiado en una población específica: edad media 66 años, 67,5% de los pacientes clasificados como clase II de la NYHA, FEVI medio del 30%, mediana de los niveles de NT-proPNB alrededor de 1.400 pg/ml y 71% de los pacientes en tratamiento con ARM. Se excluyeron los pacientes con TFGe < 30 ml/min/1,73 m², los pacientes con IC-FEp y los pacientes con DM1, entre otros. Por todo ello, hay que tener precaución al extrapolar los datos del estudio principal a una población diferente a la incluida en el ensayo.

El perfil de seguridad de dapagliflozina en pacientes con IC-FEr fue concordante con el ya conocido para el fármaco, siendo los EA más frecuentemente notificados la depleción de volumen y eventos renales. El porcentaje de EA graves

fue 37,8% vs. 42% en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente.

En resumen, dapagliflozina representa una opción de tratamiento en pacientes sintomáticos con IC-FER (FEVI \leq 40%) y niveles plasmáticos elevados de BNP o de 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 clase IV.

No hay comparaciones directas con sacubitrilo/valsartán y existen pocos datos de coadministración de ambos fármacos (11% en el estudio principal). Aunque son fármacos que difieren en su mecanismo de acción, podrían situarse en la terapéutica en un tercer escalón de tratamiento, en pacientes no controlados con las terapias de primera (IECA o ARA II con β B) y segunda línea (ARM), existiendo la posibilidad de tratamiento combinado entre ambos en pacientes seleccionados.

El análisis económico, que se ha realizado considerando que dapagliflozina compite en un tercer escalón con sacubitrilo/valsartán y sin contemplar el uso combinado de dapagliflozina y sacubitrilo/valsartán, describe que dapagliflozina es un medicamento eficiente y con menor coste tratamiento que sacubitrilo/valsartán, mostrando en el análisis de impacto presupuestario una disminución del impacto económico del tratamiento de pacientes con IC-FER reducida al SNS. Si se combina sacubitrilo/valsartán con dapagliflozina, con tan solo un 1% de los pacientes en esta situación, desaparecería esta disminución del impacto económico del tratamiento entre el escenario potencial y alternativo desde el primer año.

Se ha trabajado un análisis de sensibilidad aumentando la tasa de penetración de la dapagliflozina para ver las variaciones en el resultado del análisis de impacto presupuestario. El resultado es que la disminución del impacto económico es menor que en el caso base ya que el aumento de la penetración de la dapagliflozina es a expensas de la terapia estándar y, por tanto, el coste de ésta es incremental.

Dapagliflozina sería una opción favorable desde un punto de vista económico siempre que se utilice en tercer escalón de tratamiento, no sustituya a la terapia estándar actual, desplace a sacubitrilo/valsartán y no se use en combinación con sacubitrilo/valsartán.

POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

En pacientes con IC-FER no controlados con terapias de primera (IECA o ARA II con β B) y segunda línea (ARM), dapagliflozina se posiciona en un tercer escalón de tratamiento para añadir a la terapia estándar. Este es el escenario en el que este medicamento es eficiente.

No hay comparaciones directas con sacubitrilo/valsartán vs. dapagliflozina. Aunque la evidencia de eficacia existente en combinación con sacubitrilo/valsartán procede de tan sólo un 11% de pacientes en el ensayo DAPA-HF, existe la posibilidad de tratamiento combinado entre ambos fármacos en pacientes seleccionados. El impacto presupuestario en este escenario es muy elevado para asumir una utilización generalizada de esta combinación.

No existen datos suficientes para recomendar este medicamento en clase IV de la NYHA.

REFERENCIAS

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22: 1342-56.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* (2021) 42, 3599-3726
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of Amer. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:776-803.
4. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA.* 2020; 324: 488-504.
5. Raffaa HSM, Alasmari BA, Abadi SA, Al Metrek MA, Raffaa HS, Al Qarni HZM, et al. Adherence of heart failure patients to heart failure medications and its determinants in the Aseer region, Southern Saudi Arabia. *J Family Med Prim Care.* 2020; 9: 5041-5.
6. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Brethett K, Butler J, Davis LL et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.022.
7. O'Meara E, McDonald M, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines: Clinical Trial Update on Functional Mitral Regurgitation, SGLT2 Inhibitors, ARNI in HFpEF, and Tafamidis in Amyloidosis. *Can J Cardiol.* 2020; 36: 159-69.
8. 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.
9. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-2128.

10. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20: 1505-35.
11. Ficha técnica de Forxiga 10 mg comprimidos recubiertos con película (dapagliflozina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112795007/FT_112795007.html [Fecha de consulta: 20 agosto de 2021].
12. Filippatos TD, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015; 6: 29-41.
13. Informe de Evaluación Público Europeo (EPAR) de Forxiga®. Procedure No. EMEA/H/C/WS1737. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/forxiga-h-c-2322-ws-1737-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Fecha de consulta: 9 de febrero de 2021].
14. Thomson SC, Rieg T, Miracle C, Mansoury H, Whaley J, Vallon V, et al. Acute and chronic effects of SGLT2 blockade on glomerular and tubular function in the early diabetic rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012; 302: R75-83.
15. Sjöström CD, Johansson P, Ptaszynska A, List J, Johnsson E. Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2015; 12: 352-8.
16. Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16: 159-69.
17. Kasichayanula S, Liu X, Lacreata F, Griffen SC, Boulton DW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2. *Clin Pharmacokinet.* 2014; 53: 17-27.
18. 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.
19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Technology appraisal guidance TA679. Dapagliflozin for treating chronic heart failure with reduced ejection fraction. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta679/resources/dapagliflozin-for-treating-chronic-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction-pdf-82609327985605> [Fecha de consulta: 20 mayo de 2021].
20. Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, Dewan P, Køber L, et al. Effect of Dapagliflozin in Patients With HFrEF Treated With Sacubitril/Valsartan: The DAPA-HF Trial. *J Am Coll Cardiol HF.* 2020 Oct, 8 (10) 811–818 <https://www.jacc.org/doi/pdf/10.1016/j.jchf.2020.04.008>
21. McEwan P, Darlington O, McMurray JJV, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: A multinational health-economic analysis of DAPA-HF. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):2147-2156.
22. Krittayaphong R, Permsuwan U. Cost-utility analysis of add-on dapagliflozin treatment in heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2021;322:183-190.
23. Yao Y, Zhang R, An T, Zhao X, Zhang J. Cost-effectiveness of adding dapagliflozin to standard treatment for heart failure with reduced ejection fraction patients in china. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):3582-3592.
24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single technology appraisal dapagliflozin for treating heart failure with reduced ejection fraction [ID1656] committee papers. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta679/documents/committee-papers> [Fecha de consulta: 20 mayo de 2021]
25. Pharmacoeconomic report. Forxiga. CADTH common Drug review. Disponible en: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/sr0642-forxiga-pharmacoeconomic-review-report.pdf>. [Fecha consulta: 20 mayo de 2021]
26. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377 (7): 644-657.
27. Cannon CP, Pratley R, Dagogo Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2004967.
28. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlávek J, et al. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. *JAMA.* 2020; 323: 1353–68.
29. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Canagliflozina y riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores..Nota informativa MUH (FV), 1/2017. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_01-canagliflozina.pdf?x34225 [Fecha de consulta: 25 de enero de 2021]
30. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Nota informativa MUH (FV), 7/2015. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_07-cetoacidosis-diabetica.pdf?x34225 [Fecha de consulta: 25 de enero de 2021]

31. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413-24.

32. Ficha técnica de Entresto (sacubitrilo/valsartán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151058006/FT_1151058006.html. [Fecha de consulta: 20 mayo de 2021]

33. Ficha técnica de enalapril cinfa. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73300/FT_73300.html [Fecha de consulta: 20 mayo de 2021]

34. Ficha técnica de valsartán cinfa 160 mg comprimidos recubiertos con película. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?registro=70323>. [Fecha de consulta: 20 mayo de 2021]

35. Base de datos de alcántara. Ministerio de Sanidad.

36. Precios públicos Euskadi 2020. Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/osk_servic_para_empresas/es_def/adjuntos/LIBRO-DE-TARIFAS_2020_osakidetza.pdf [Fecha de consulta: 20 mayo 2021]

37. Precios públicos Madrid 2017. GRD 460 gravedad 1. Disponible en: http://www.madrid.org/wleg_pub/servlet/Servidor?opcion=VerHtml&nmnorma=9930 [Fecha de consulta: 20 mayo 2021]

38. Pérez A, Mezquita Raya P, Ramírez de Arellano A, Briones T, Hunt B, Valentine WJ. Cost-effectiveness analysis of incretin therapy for type 2 diabetes in Spain: 1.8 mg liraglutide versus sitagliptin. *Diabetes Ther.* 2015;6(1):61-74.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Patología cardiovascular y factores de riesgo CV, Hematología no oncológica y respiratorio. Subnodo de Patología Cardiovascular y Factores de Riesgo CV.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Cardiología, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFyC) la Sociedad Española de Medicina Interna (FESEMI), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) y la Alianza General de Pacientes, Cardioalianza, el Foro Español de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.

ANEXO: TABLAS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA

Tabla 1. Análisis de costes del medicamento a evaluar y comparadores seleccionados.

	Dapagliflozina	Sacubitrilo-Valsartán	Enalapril	Valsartán
Presentación	Forxiga 10 mg comprimidos recubiertos con película. 28 comp.	Comprimidos de 24 mg/26 mg. 28 comp Comprimidos de 49 mg/51 mg. 56 comp Comprimidos de 97 mg/103 mg. 56 comp	Comprimidos de 5 mg, 10 mg y 20 mg Varios formatos	Comprimidos de 80 mg y 160 mg Varios formatos
PVL (€) con descuento cuando aplique (1)	30,68	64,75 129,5 129,5	1,03	10,44
Posología (11, 32-34)	10 mg de dapagliflozina una vez al día.	49 mg/51 mg cada 12 h (inicial) 97 mg/103 mg cada 12 h (dosis objetivo)	2,5 mg cada 12 h (inicial) 10-20 mg (dosis objetivo en dosis única o en dos tomas)	40 mg cada 12 h (inicial) 160 mg cada 12 h (dosis objetivo)
Coste tratamiento día (CTD) (€) (2)	1,10	En dosis objetivo: 4,63	En dosis objetivo: 0,07	En dosis objetivo: 0,75
Coste tratamiento completo o coste tratamiento/año (€) (3) 365 días.	401,50	1.689,95	25,55	273,75
Costes directos asociados (4) (5)	No necesita ajuste/titulación de dosis Dapagliflozina tiene potenciales riesgos de amputaciones y cetoacidosis diabética. El seguimiento que hay que hacer forma parte del seguimiento habitual de los diabéticos y no se añade un coste adicional.	Extracción sangre (6 €). Monitorización de niveles de potasio (2 €) y filtrado glomerular (1 €) Total: 9 €	Extracción sangre (6 €). Monitorización de niveles de potasio (2 €) y filtrado glomerular (1 €) Total: 9 €	Extracción sangre (6 €). Monitorización de niveles de potasio (2 €) y filtrado glomerular (1 €) Total: 9 €

	Dapagliflozina	Sacubitrilo-Valsartán	Enalapril	Valsartán
Coste global o coste global tratamiento año (€)	401,50	1.689,95	34,55	282,75
Coste incremental (diferencial) respecto al medicamento considerado de referencia para los cálculos económicos	-1.296,5 €	REF	-1.663,45 €	-1.415 €

(1) En todas las presentaciones la deducción del RDL 8/2010 es 0% debido a que están en OPR 2020, excepto para Forxiga 10 mg 28 comp. y Entresto 97/103 mg 56 comp. que es 7,5%. Cabe destacar que el precio de adquisición de todos los medicamentos sería PVP+IVA.

(2) Se calcula desde la presentación de menor coste/mg.

(3) Debido a que la IC es una enfermedad crónica, se asumió que todos los tratamientos se administran a lo largo de todo el año (12 meses).

(4) En todas las alternativas se necesita monitorizar la presión arterial, vigilar la volemia y tratamiento diurético, pero a esta actividad no se le atribuye ningún coste. Con sacubitrilo/valsartán, el efecto adverso más frecuente en los ensayos es la hipotensión.

(5) No se asumió ningún coste relacionado con la administración de los fármacos debido a que todos ellos son de administración oral.

Tabla 2. Coste día de todas las alternativas utilizadas en insuficiencia cardíaca y en algunos pacientes seleccionados (35).

Tratamiento	Dosis (mg)	Presentación	PVL-dcto*	Coste/día
Dapagliflozina	10/24h	Forxiga 10 mg 28 comp.	30,68 €	1,10
IECA				
Enalapril	20/12h	Enalapril Cinfa EFG 20 mg 28 comp.	1,03 €	0,07 €
Ramipril	5/12h	Ramipril Cinfa EFG 5 mg 28 comp.	3,10 €	0,22 €
Lisinopril	35/24h	Lisinopril Cinfa EFG 5 mg 60 comp. Lisinopril Cinfa EFG 20 mg 28 comp.	2,18 € 4,07 €	0,23 €
Captopril	75/12h	Captopril Sandoz EFG 25 mg 60 comp. Captopril Sandoz EFG 50 mg 30 comp.	2,26 € 2,26 €	0,25 €
ARA-II				
Losartán	150/24h	Losartan Normon EFG 50 mg 28 comp.	2,67 €	0,29 €
Valsartán	160/12h	Valsartán Cinfa EFG 160 mg 28 comp.	10,44 €	0,75 €
Candesartán	32/24h	Candesartan Stada EFG 16 mg 28 comp.	6,72 €	0,24 €
ARM				
Eplerenona	50/24h	Eplerenona Cinfa EFG 50 mg 30 comp.	34,17 €	1,14 €
Espironolactona	50/24h	Espironolactona Accord EFG 25 mg 50 comp.	1,60 €	0,06 €
Betabloqueantes				
Bisoprolol	10/24h	Bisoprolol Normon EFG 10 mg 30 comp.	2,10 €	0,07 €
Carvedilol	25/12h	Carvedilol Sandoz EFG 25 mg 28 comp.	3,87 €	0,28 €
Nebivolol	10/24h	Nebivolol Normon EFG 5 mg 28 comp.	5,04 €	0,36 €
Diuréticos				
Furosemida	40/24h	Furosemida Sandoz EFG 40 mg 30 comp.	1,44 €	0,05 €
Torasemida	20/24h	Torasemida Stada EFG 10 mg 30 comp.	3,39 €	0,23 €
Hidroclorotiazida	100/24h	Hidroclorotiazida Kern Pharma EFG 50 mg 20 comp.	1,50 €	0,15 €
Indapamida	2,5-24h	Indapamida Mylan EFG 2,5 mg 30 comp.	2,00 €	0,07 €
Bloqueadores del canal I_r				
Ivabradina	7,5/12h	Ivabradina Normon EFG 7,5 mg 56 comp.	27,72 €	0,99 €
INRA				
Sacubitrilo/valsartán	97/103/12h	Entresto 97/103 mg 56 comp.	129,50 €	4,63 €

*En todas las presentaciones la deducción del RDL 8/2010 es 0%, excepto para Forxiga 10 mg 28 comp. y Entresto 97/103 mg 56 comp. que es 7,5%. Cabe destacar que el precio de adquisición de todos los medicamentos sería PVP+IVA

ARA-II: Antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ARM: Antagonistas de los receptores para mineralocorticoides; IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; INRA: Inhibidor de la neprilisina y el receptor de la angiotensina; mg: miligramo; PVL: Precio de venta al laboratorio.

Tabla 3. Extracción de datos de una evaluación económica publicada

Extracción de datos de una evaluación económica publicada			
Referencia: McEwan_2020 (21)			
<ul style="list-style-type: none"> - Tipo de estudio: coste-utilidad - Fuente de datos: ensayo clínico - Modelización: modelo de Markov - Perspectiva: Sistema de Salud - Población del escenario base: se utilizaron los datos de mortalidad, hospitalización, calidad de vida relacionada con la salud y eventos adversos del estudio DAPA-HF y los datos del estudio DECLARE-TIMI58 para la incidencia de infección genital. - Variables principales de resultado: coste por AVAC ganado, costes de monitorización, tratamiento y eventos adversos agregados, costes de empeoramiento de la IC y muerte cardiovascular agregados y coste de recursos de soporte. También años de vida ganados. - Horizonte temporal: toda la vida de la cohorte - Costes incluidos en el estudio: costes de adquisición de medicamentos en las dos alternativas, costes de medicamentos de base, coste del tratamiento para DM2, costes de hospitalizaciones por IC, visitas a urgencias por IC, coste por muerte cardiovascular, coste por eventos adversos, todos los incluidos en DAPA-HF y por infección genital. Los costes unitarios se desagregaron por países: UK, Alemania y España - Fuente de costes unitarios (GRD, e-Salud, ...): las fuentes fueron variadas y diferentes para cada país. El estudio facilita las referencias para cada coste unitario. - Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud: 3,5% para UK y 3% para España y Alemania tanto en costes como en efectos. - Valores de utilidad considerados: se utilizaron los valores derivados del DAPA-HF que se recogieron utilizando el EQ-5D-5L y mapeados posteriormente a EQ 5D-3L. El estudio menciona que se utilizaron tarifas de UK para conseguir los datos de utilidad, pero no se especifica si para cada país se utilizan sus tarifas. - Análisis de sensibilidad: se realizaron análisis de sensibilidad univariante para los inputs del modelo y un análisis de sensibilidad probabilístico mediante simulaciones de Montecarlo. - Conflicto de intereses: el estudio fue financiado por AstraZeneca - En la tabla siguiente solo se ofrecen los resultados para España 			
COSTES	Dapagliflozina+ terapia estándar	Terapia estándar	Incrementos
Costes tratamiento+ monitorización + eventos adversos (1)	10.139 €	5.785 €	Coste incremental por paciente 4.354 €
Costes totales	24.330 €	19.642 €	Coste incremental por paciente 4.688 €
EFFECTOS	Dapagliflozina+ terapia estándar	Terapia estándar	Incrementos
AV	6,35 AV	5,74 AV	Incremento AV por paciente 0,61 AV ganados
AVAC	4,72 AVAC	4,22 AVAC	Incremento AVAC por paciente 0,5 AVAC ganados
Utilidad calculada	1,345	1,360	--
RATIO DE COSTE UTILIDAD INCREMENTAL			RCUI
Caso base			9.406 € / AVAC ganado
Análisis probabilístico			91% de las simulaciones son coste-efectivas a un umbral de 20.000 €/AVAC
(1) El estudio no presenta datos del tratamiento exclusivamente			

Tabla 4. Extracción de datos de una evaluación económica publicada



Extracción de datos de una evaluación económica publicada

Referencia: Krittayaphong_2021(22)

- **Tipo de estudio:** coste-utilidad
- **Fuente de datos:** ensayo clínico, publicaciones y registros locales
- **Modelización:** modelo de Markov
- **Perspectiva:** Sistema de Salud
- **Población del escenario base:** se utilizaron los datos de mortalidad y hospitalización por IC del estudio DAPA-HF y los datos de muerte no cardiovascular y eventos adversos se tomaron de bases de datos locales (Tailandia). Los datos relativos a la utilidad de cada estado se tomaron de un estudio publicado.
- **Variables principales de resultado:** coste por AVAC ganado y coste por año de vida ganado.
- **Horizonte temporal:** toda la vida de la cohorte
- **Costes incluidos en el estudio:** costes de adquisición de medicamentos en las dos alternativas, costes de dos eventos adversos: eventos renales y depleción de volumen. Los costes son expresados en Thai Baht y en USA \$.
- **Fuente de costes unitarios (GRD, e-Salud, ...):** las fuentes fueron variadas pero de origen local, utilizando bases de datos hospitalarias y registros gubernamentales.
- **Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud:** 3% tanto en costes como para efectos.
- **Valores de utilidad considerados:** las utilidades para hospitalizaciones y para cada estado de salud se tomaron de la literatura. Solo se consideran disutilidades en las hospitalizaciones.
- **Análisis de sensibilidad:** se realizaron análisis de sensibilidad univariante para los inputs del modelo incluyendo la tasa de descuento. También se realizaron una serie de subanálisis por subgrupos de diabetes, sistema de aseguramiento, características del hospital de tratamiento y se presentan resultados a diferentes horizontes temporales: 5, 10, 15 y 20 años. También un análisis de sensibilidad probabilístico mediante simulaciones de Montecarlo (1000).
- **Conflicto de intereses:** los autores no reportan ningún conflicto de interés en relación con el estudio.
- **En la tabla siguiente se ofrecen los resultados en € utilizando una tarifa de cambio de 1 \$= 0,827€ de la web xe.com del día 30 de abril de 2021**

COSTES	Dapagliflozina+ terapia estándar	Terapia estándar	Incrementos
Costes totales (1)	1.443,12 €	462,29 €	Coste incremental por paciente 980,83 €
EFFECTOS	Dapagliflozina+ terapia estándar	Terapia estándar	Incrementos
AV	10,23 AV	9,35 AV	Incremento AV por paciente 0,88 AV ganados
AVAC	6,92 AVAC	6,33 AVAC	Incremento AVAC por paciente 0,59 AVAC ganados
Utilidad calculada	1,48	1,48	--
RATIO DE COSTE UTILIDAD INCREMENTAL			RCUI
Caso base			1.646,6 € / AVAC ganado
Análisis probabilístico			87% de las simulaciones son coste-efectivas a un umbral de 4.243,3 €/AVAC
(1) El estudio solo presenta costes totales			

Tabla 5. Extracción de datos de una evaluación económica publicada

Extracción de datos de una evaluación económica publicada			
Referencia: Yao_2020 (23)			
<ul style="list-style-type: none"> - Tipo de estudio: coste-utilidad - Fuente de datos: ensayo clínico y bases de datos locales - Modelización: modelo de Markov. Se desarrolló un segundo modelo utilizando un riesgo de hospitalización fijo en vez de dos riesgos distintos para hospitalización y readmisión. - Perspectiva: Sistema de Salud - Población del escenario base: se utilizaron los datos de mortalidad y hospitalización por IC del estudio DAPA-HF. Los datos de muerte no cardiovascular se tomaron de un informe del Departamento Chino de control y prevención de enfermedades. No se tuvo en cuenta ningún evento adverso solo hospitalización por recaída. - Variables principales de resultado: coste por AVAC ganado y coste por año de vida ganado. - Horizonte temporal: 15 años - Costes incluidos en el estudio: costes de adquisición de medicamentos en las dos alternativas y costes de hospitalización. - Fuente de costes unitarios (GRD, e-Salud, ...): las fuentes fueron datos publicados en revistas internacionales. - Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud: 4,2% tanto en costes como para efectos. - Valores de utilidad considerados: las utilidades para hospitalizaciones y para cada estado de salud se tomaron del estudio CARE-HF y del SENIOR trial - Análisis de sensibilidad: se realizaron análisis de sensibilidad univariantes y bivariantes para los inputs del modelo incluyendo la tasa de descuento y horizonte temporal. También un análisis de sensibilidad probabilístico mediante simulaciones de Montecarlo (1000). - Conflicto de intereses: los autores no reportan ningún conflicto de interés en relación con el estudio. Se financió a través de una convocatoria Nacional - En la tabla siguiente se ofrecen los resultados en € utilizando una tarifa de cambio de 1 \$= 0,827€ de la web xe.com del día 30 de abril de 2021 			
COSTES	Dapagliflozina+ terapia estándar	Terapia estándar	Incrementos
Costes totales (1)	4.820,91 €	3.619,86 €	Coste incremental por paciente 1.201,05 €
EFFECTOS	Dapagliflozina+ terapia estándar	Terapia estándar	Incrementos
AV	7,11 AV	6,60 AV	Incremento AV por paciente 0,51 AV ganados
AVAC	4,82 AVAC	4,44 AVAC	Incremento AVAC por paciente 0,38 AVAC ganados
Utilidad calculada	1,475	1,486	--
RATIO DE COSTE UTILIDAD INCREMENTAL			RCUI
Caso base			3.165,42 € / AVAC ganado
Análisis probabilístico			53,1% de las simulaciones son coste-efectivas a un umbral de 7.090,2 €/AVAC
(1) El estudio solo presenta costes totales			

Tabla 6. Comparativa de efectos adversos

	Coste unitario por evento (€)	Dapagliflozina	Placebo
Costes efectos adversos		% ensayo	% ensayo
Depleción de volumen (36)	177,83	7,2%	6,5%
Insuficiencia renal (37)	2.642,45	6,0%	6,7%
Fractura (36)	2.769,62	2,1%	2,1%
Cetoacidosis diabética (36)	2.756,33	3 pacientes	0 pacientes
Amputación no traumática (38)	11.675	0,5%	0,5%
Infección del tracto urinario (36)	2.184,01	0,8%	0,9%

Tabla 7. Flujo de pacientes

		2020	2021	2022
	%	N	N	N
Población mayor de 18 años	1	39.067.891,00	39.091.331,73	39.114.786,53
Pacientes con IC	0,0189	738.383,14	738.826,17	739.269,47
Pacientes con IC-FEr	0,517	381.744,08	381.973,13	382.202,31
Pacientes con IC-FEr NYHA II-IV	0,9	343.569,67	343.775,82	343.982,08
Pacientes con IC-FEr NYHA II-IV no diabéticos	0,689	236.719,51	236.861,54	237.003,65
Pacientes con IC-FEr NYHA II-IV no diabéticos y con TFG \geq 30 ml/min/1,73 m ²	0,929	219.912,42	220.044,37	220.176,40

Se ha utilizado la estimación de crecimiento del 0,06% publicada por el INE. Proyecciones de Población 2020-2070.

https://www.ine.es/prensa/pp_2020_2070.pdf

Tabla 8. Escenarios asumidos en el impacto presupuestario

Escenario actual	Año 1	Año 2	Año 3
Terapia estándar	84%	79%	72%
Terapia estándar con sacubitrilo/valsartán	16%	21%	28%
Dapagliflozina+ Terapia estándar	0%	0%	0%
Escenario potencial	Año 1	Año 2	Año 3
Terapia estándar	84,0%	79,0%	72,0%
Dapagliflozina+ Terapia estándar	4,6%	12%	15,5%
Terapia estándar con sacubitrilo/valsartán	11,4%	9,0%	12,5%
Terapia estándar con sacubitrilo/valsartán + dapagliflozina	0%	0%	0%
Escenario alternativo	Año 1	Año 2	Año 3
Terapia estándar	81,7%	73,0%	64,3%
Dapagliflozina+ Terapia estándar	4,6%	12%	15,5%
Terapia estándar con sacubitrilo/valsartán	13,7%	15,0%	20,3%
Terapia estándar con sacubitrilo/valsartán + dapagliflozina	0%	0%	0%

Tabla 9. Resultados desagregados del impacto presupuestario para el caso base

	Año 1	Año 2	Año 3
Escenario actual	95.417.810,96 €	113.021.974,33 €	136.645.566,76 €
Escenario potencial	84.359.306,21 €	83.847.488,81 €	99.170.146,98 €
Impacto	-11.058.504,75 €	-29.174.485,52 €	-37.475.419,78 €

Tabla 10. Impactos presupuestarios estimados (escenario potencial menos escenario actual)

	Año 1	Año 2	Año 3
Impacto caso base PVL sin IVA	-11.058.504,75 €	-29.174.485,52 €	-37.475.419,78 €
Impacto caso base PVP con IVA	-16.696.197,01 €	-44.047.474,43 €	-56.590.192,67 €
Impacto escenario alternativo sin IVA	-3.506.209,84 €	-9.277.389,35 €	-11.609.766,46 €
Impacto escenario alternativo con IVA	-4.934.012,36 €	-13.058.233,99 €	-16.287.442,85 €

Tabla 11. Análisis de sensibilidad con aumento de penetración de dapagliflozina.

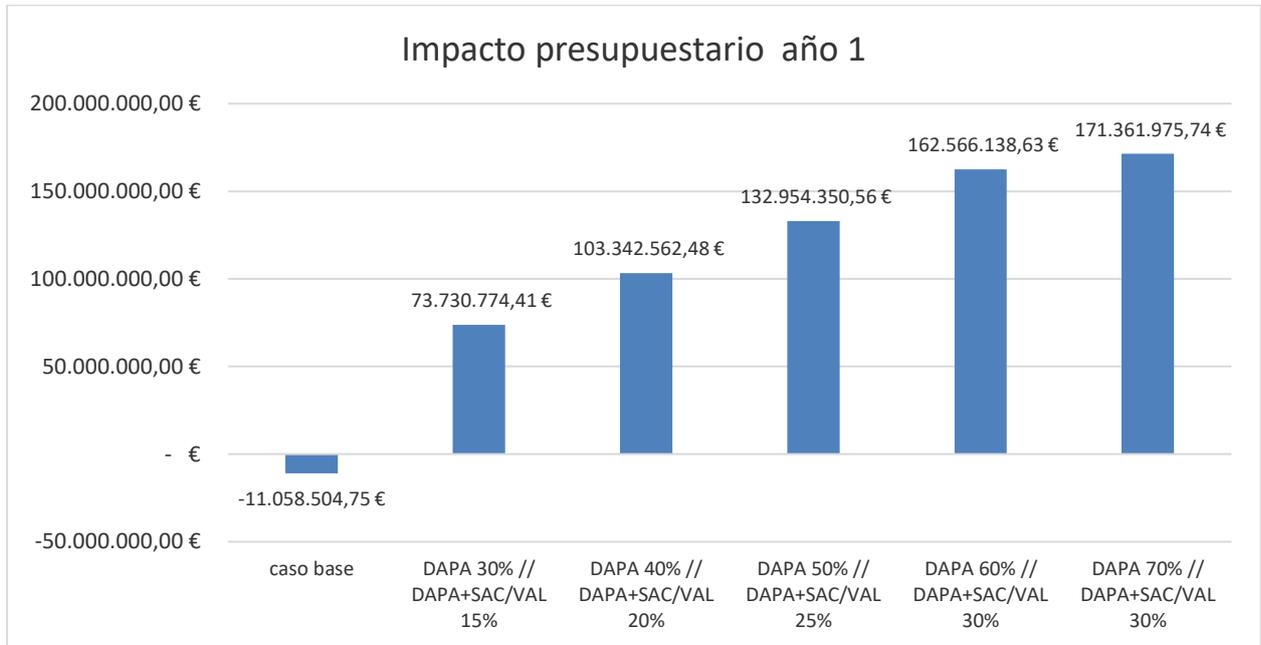
Escenario actual	Año 1	Año 2	Año 3
Terapia estándar	84%	79%	72%
Terapia estándar con sacubitrilo/valsartán	16%	21%	28%
Dapagliflozina+ Terapia estándar	0%	0%	0%
Escenario potencial	Año 1	Año 2	Año 3
Terapia estándar	82,6%	76,0%	57,5%
Dapagliflozina+ Terapia estándar	6%	15%	30%
Terapia estándar con sacubitrilo/valsartán	11,4%	9,0%	12,5%
Terapia estándar con sacubitrilo/valsartán + dapagliflozina	0%	0%	0%

Tabla 12. Análisis de sensibilidad con aumento de penetración de dapagliflozina. Resultado

	Año 1	Año 2	Año 3
Escenario actual	95.417.810,96 €	113.021.974,33 €	136.645.566,76 €
Escenario potencial	85.590.723,41 €	86.514.226,54 €	112.196.082,52 €
Impacto	- 9.827.087,55 €	- 26.507.747,79 €	- 24.449.484,23 €



Ilustración 1. Estimación del impacto presupuestario con escenarios de combinación de dapagliflozina y sacubitrilo/ valsartán



En el eje de abscisas se representan distintas tasas de penetración de DAPA+TS y DAPA+SAC/VAL. La diferencia entre el 100% y la suma de la penetración de DAPA y DAPA+ SAC/VAL, es el porcentaje de población que se trata con terapia estándar, así en el caso de DAPA 30% y DAPA+SAC/VAL 15%, el 55% restante sería el porcentaje de población con TS y de manera análoga en el resto de barras.