

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
PT 109-2023/V1/21032023**

**Informe de Posicionamiento Terapéutico de dapagliflozina (Edistride®/Forxiga®) en enfermedad renal crónica**

**Fecha de publicación: 21/03/2023**

**INTRODUCCIÓN**

La enfermedad renal crónica <sup>1</sup>(ERC) se define como la anomalía de la estructura o de la función renal durante más de tres meses y que tiene implicaciones para la salud. Se establece por la presencia de un valor de filtrado glomerular estimado (FGe) inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o de lesión renal (albuminuria, alteraciones en el sedimento urinario, pruebas de imagen, alteraciones electrolíticas o funcionales renales o en biopsia renal).

La clasificación pronóstica de la ERC se basa en estadios de FGe y albuminuria (medida mediante el Ratio Albumina Creatinina en orina, RAC). Esta clasificación establece seis categorías de riesgo en función del FGe (G1-G5), que se complementan con tres categorías de riesgo según la albuminuria (A1-A3). Tanto la reducción del FGe como el grado de albuminuria condicionan el pronóstico, ejerciendo, además, un efecto sinérgico.

95% 25,2-30,5) tenía algún grado de ERC. La presencia de una RAC  $\geq 30$  mg/g fue del 15,4% (13% A2, y el 2,4% A3) y de FG < 60 ml/1,73 m<sup>2</sup> del 18%.

El tratamiento debe basarse en el control estricto de los factores de riesgo para la progresión renal. Los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (iSRAA) son la base de la terapéutica de la ERC, ya que han demostrado reducir tanto la evolución a enfermedad renal avanzada como el tiempo hasta doblar las cifras de creatinina. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa (iSGLT2) han demostrado su beneficio cardiovascular e hipoglucemiante. Así mismo, en el estudio CREDENCE el tratamiento conjunto de canagliflozina (iSGLT-2) con iSRA redujo el riesgo de progresión de la enfermedad renal y muerte cardiovascular o renal en pacientes con DMT2 y ERD en estadios 2 o 3. <sup>2,3,4,5</sup>

**Tabla 1.** Clasificación pronóstica de la ERC según FGe y albuminuria

Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria				Categorías por albuminuria		
				A1	A2	A3
				Normal	Aumento moderado	Aumento grave
				< 30mg/g	30-300mg/g	>300mg/g
Categorías por eFG ml/min/1,73m <sup>2</sup>	G1	Normal o alto	$\geq 90$	No ERC o R. bajo	Moderado	Alto
	G2	Ligeramente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59	Moderado	Alto	
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44	Alto		
	G4	Descenso grave	< 15 ó 29			Muy Alto
	G5	Fallo renal	< 15			

Estimación del riesgo relativo ajustado para cinco eventos (mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal).

La ERC se considera una de las causas que mayor crecimiento global de muertes está causando en la población mundial. De hecho, se ha calculado que en 2040 podría ser la quinta causa global de muerte en la población. En España, se estima que entre el 10-15% de la población mayor de 20 años sufre algún grado de ERC, siendo del 6,8% para los estadios 3-5 (3,3% entre 40-64 años y 21,4% mayores de 64 años). Es más frecuente en varones y aumenta con la edad y la enfermedad cardiovascular (ECV), la hipertensión arterial (HTA) o la obesidad. La enfermedad renal diabética (ERD) es la causa más común de ERC. En la población española se estimó que el 27,9% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) (IC

**DAPAGLIFLOZINA (EDISTRIDE®/FORXIGA®)**

Dapagliflozina es un iSGLT-2 inicialmente aprobado para el tratamiento de la DMT2, y posteriormente autorizado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática en adultos con fracción de eyección reducida.

La nueva indicación que se evalúa es el tratamiento de la ERC en pacientes con o sin DMT2. Se encuentra disponible en comprimidos recubiertos con película de 10 mg, con una posología de 10 mg/día, que pueden ser ingeridos con o sin alimentos.<sup>6</sup>

No es necesario realizar ajustes de dosis en ancianos ni en pacientes con ERC. En pacientes con ERC y TFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, los efectos de la dapagliflozina fueron consistentes con los observados en los pacientes con TFGe superiores, sin evidencia de aumento de los riesgos<sup>7</sup>, no obstante, dada su limitada experiencia en pacientes con TFGe < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> no se recomienda su uso por debajo de este filtrado.

La dosis recomendada según ficha técnica en caso de insuficiencia hepática grave es de 5 mg. Sin embargo, esta presentación no está actualmente comercializada en España y los comprimidos de 10 mg no deben partirse.

## Farmacología

El cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) es el principal responsable de la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal renal, reduciendo su excreción urinaria.

Dapagliflozina es un inhibidor selectivo y reversible muy potente ( $K_i$ : 0,55 nM) del SGLT-2. La inhibición del SGLT-2 reduce la reabsorción de glucosa 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.

## Eficacia

El estudio DAPA-CKD, primer ensayo clínico en fase III que ha incluido pacientes con y sin DMT2 y ERC, diseñado con el objetivo principal de evaluar el efecto de dapagliflozina sobre los resultados renales y cardiovasculares, para apoyar la indicación de dapagliflozina en el tratamiento de la ERC, tiene su antecedente en el DECLARE TIMI 58, un ensayo clínico de seguridad CV que incluyó 17.160 pacientes con DMT2 y riesgo CV elevado y en que se redujo el objetivo combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca (4,9% vs 5,8%) hazard ratio 0,83; IC 95% 0,73 a 0,95;  $P=0.005$ ) a lo largo de 4,2 años de seguimiento promedio. Los eventos secundarios renales, incluidos en una variable secundaria, ocurrieron en el 4,3% de los pacientes tratados con dapagliflozina y en el 5,6% del grupo placebo, con una HR de 0,76 (IC 95% 0,67 a 0,87), observando el posible efecto a nivel renal de dapagliflozina. En el análisis del estudio DECLARE-TIMI ajustado a albuminuria (9067 pacientes con RAC < 15mg/g; 2577 con RAC 15-30 mg/g, 4030 con 30-300 mg/g, y 1169 con > 300 mg/g) los eventos renales definidos como un compuesto de descenso de al menos un 40% del FGGe, necesidad de tratamiento renal sustitutivo, FG < 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> o muerte renal disminuyeron de forma significativa en todas las categorías de albuminuria<sup>8</sup>. Además, en el estudio DECLARE-TIMI 58, que incluyó 16.843 pacientes, 69 % con RAC < 30 mg/g y 93% con TFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, dapagliflozina también mostró un efecto favorable sobre la reducción de la RAC y el end-point renal específico en todas las categorías iniciales de RAC, incluidos los pacientes con excreción normal de albúmina<sup>8</sup>.

DAPA-CKD es un ensayo clínico internacional, multicéntrico, guiado por evento, aleatorizado, doble ciego con grupos paralelos y controlado con placebo, que evaluó el efecto de dapagliflozina 10 mg al día frente a placebo, añadido al tratamiento estándar para prevenir la progresión de ERC y la muerte renal y cardiovascular en pacientes con o sin DMT2<sup>5</sup>.

La variable principal compuesta fue el tiempo hasta la aparición una disminución sostenida de  $\geq 50\%$  del FGGe, enfermedad renal avanzada (ERCA) (definida como valor de FGGe sostenido <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, tratamiento crónico de diálisis o trasplante renal), o muerte cardiovascular o

renal añadida al tratamiento convencional previo establecido.

Las variables secundarias (jerarquizados) fueron: tiempo hasta la aparición de

- 1) uno de los componentes de la variable renal (compuesta por  $\geq 50\%$  deterioro del FGGe, ERT y muerte renal)
- 2) uno de los componentes de la variable cardiovascular (compuesta de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca crónica [ICC]) y
- 3) muerte por cualquier causa.

Se reclutaron 4.304 participantes que cumplían criterios de inclusión de FG entre  $\geq 25$  y  $\leq 75$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> y RAC entre 200 y 5.000 mg/g y evidencia de aumento del RAC durante 3 meses o más, que se aleatorizaron según dos factores de riesgo (DMT2 y valor del RAC) a recibir aleatoriamente dapagliflozina 10 mg una vez al día o placebo. Los participantes debían encontrarse con dosis estables de IECA o ARA2 a dosis máxima tolerada por el paciente, al menos en las cuatro semanas previas al cribado.

Los criterios de exclusión fueron la DM tipo 1, poliquistosis renal, nefropatía lúpica, vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos y sujetos que hubieran recibido inmunoterapia en los 6 meses anteriores a la inclusión.

Como características basales, un 66,9% de pacientes eran varones con edad media de  $61,8 \pm 12,1$  años. Un 67,5% de participantes tenían DMT2 y un 32,5% no tenían DMT2. Hubo similar proporción de pacientes con DMT2 en el grupo de dapagliflozina y el grupo placebo. El FGGe medio fue de  $43,1 \pm 12,3$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. La mediana del RAC fue de 949,3 mg/g. La tensión arterial sistólica (TAS) media fue de 137,1 mm Hg,  $136,7 \pm 17,5$  en el grupo de dapagliflozina y  $137,4 \pm 17,3$  en el grupo placebo.

Las causas más frecuentes de diagnóstico según los investigadores fueron: nefropatía diabética (58,3%), hipertensión (16%) y glomerulonefritis crónica (16,1%).

El IMC fue de  $29,4 \pm 6$  para el grupo de dapagliflozina y de  $29,6 \pm 6,3$  para placebo. No hubo diferencias en el potasio sérico para ambos grupos, siendo  $4,6 \pm 0,4$  mEq/L para ambos. El 37,8% de los pacientes tratados con dapagliflozina tenían enfermedad cardiovascular establecida (37% para el grupo placebo). El 99% de pacientes se encontraban en tratamiento con inhibidores del sistema renina angiotensina al comienzo del tratamiento.

El ensayo, que fue interrumpido prematuramente, cumplió los objetivos primarios y secundarios. El 99,7% de los participantes completaron el ensayo.

Durante una mediana de 2,4 años, el evento primario ocurrió en 197 de 2.152 participantes (9,2%) en el grupo de la dapagliflozina y en 312 de 2.152 participantes (14,5%) en el grupo placebo (HR 0,61; IC 95%; 0,51-0,72;  $p < 0,0001$ ). Todos los componentes de la variable compuesta contribuyeron a la reducción observada. Sin embargo, para el componente de muerte renal solo se informaron ocho eventos (2 en el grupo de dapagliflozina y 6 en el placebo) y el componente de muerte CV fue numéricamente menor en el brazo de dapagliflozina, pero no se alcanzó la significación estadística (HR 0,81, IC95% 0,58-1,12). El número de pacientes a tratar durante 2,4 años para prevenir evento primario fue de 19 (IC 95% 15-27). La HR para el evento compuesto de descenso sostenido del FGe de al menos 50%, ERCA o muerte renal fue de 0,56 (IC 95% de 0,45-0,68;  $p < 0,0001$ ) y el HR para el evento compuesto de muerte de causa cardiovascular u hospitalización por ICC fue de 0,71 (IC 95% 0,55-0,92;  $p = 0,009$ ). Ver tabla 1 del Anexo.

En el grupo de dapagliflozina fallecieron 101 pacientes (4,7%) frente a 146 (6,8%) pacientes en el grupo placebo (HR 0,69; IC 95% 0,53-0,88;  $p = 0,004$ ), lo que supone una reducción del RR de la mortalidad por cualquier causa de un 31%, mejorando así la supervivencia global en pacientes con enfermedad renal crónica.

En el subgrupo de sujetos con DMT2, la HR para el evento primario fue de 0,64 (IC 95%, 0,52 – 0,79), siendo de 0,50 (IC95%, 0,35 – 0,72) en los sujetos sin DMT2 ( $p$ -valor interacción: 0,24). El efecto fue uniforme también para todas las variables secundarias.

La dapagliflozina fue superior al placebo en la reducción de la incidencia de eventos incluidos en la variable principal compuesta por deterioro del FGe  $\geq 50$  %, ERCA y muerte renal y cardiovascular. Todos los componentes contribuyeron al efecto observado del tratamiento. De acuerdo a la gráfica Kaplan-Meier para el tiempo hasta la primera aparición de la variable principal compuesta, el efecto del tratamiento fue evidente, comenzando a los 4 meses y manteniéndose hasta el final del estudio (Figura 1)<sup>6</sup>.

La dapagliflozina fue también superior a placebo en la reducción de todos los objetivos secundarios: evento compuesto renal sin muerte cardiovascular, evento compuesto de muerte cardiovascular y hospitalización por ICC y mortalidad por cualquier causa. (Figura 2)<sup>6</sup>.

El efecto de la dapagliflozina fue consistente en todos los estadios y etiologías de ERC. Los resultados de los análisis de subgrupos fueron consistentes con el análisis principal y no registrándose diferencias entre los subgrupos de mayores o menores de 65 años, varones o mujeres, FGe mayor o inferior a 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o RAC mg/g mayor o menor de 1.000.

## Seguridad

Actualmente en España, además de la dapagliflozina, están disponibles otros iSGLT2 como la canagliflozina, la empagliflozina y la ertugliflozina. Hasta la fecha, se han publicado alertas de seguridad en relación al incremento del riesgo de fracturas óseas y disminución de la densidad mineral ósea (canagliflozina), de cetoacidosis diabética e infecciones genitourinarias (todos los iSGLT2), de insuficiencia renal aguda (canagliflozina y dapagliflozina), de amputaciones de extremidades inferiores (con canagliflozina, que ha sido recientemente revocada por la FDA a la luz de las nuevas evidencias publicadas y la experiencia clínica existente con este fármaco, pero no por la EMA) y de gangrena de Fournier (todos los iSGLT2).

La evaluación de seguridad se ha realizado en base a los datos del ensayo clínico DAPA-CKD<sup>5</sup>: eventos adversos graves (EAS), discontinuación por eventos adversos (DAEs), cambios en parámetros hematológicos o bioquímicos y Eventos Adversos (EAs) de especial interés.

Durante el periodo de tratamiento, 67 (3,1%) pacientes en el grupo de dapagliflozina y 85 (4%) en el grupo placebo fallecieron y se registraron 594 (27,6%) EAS (incluyendo la mortalidad durante el tratamiento) en el grupo tratado con dapagliflozina frente a 674 (31,4%) en el grupo placebo ( $p = 0,002$ ). Los tres EAS más reportados fueron fallo cardíaco con 35 (1,6%) en el grupo de la dapagliflozina vs 48 (2,2%) en el del placebo; fracaso renal agudo con 36 (1,7%) con dapagliflozina y 44 (2%) con placebo y neumonía con 36 (1,7%) con dapagliflozina y 58 (2,7%) con placebo.<sup>9</sup>

El porcentaje de pacientes que presentó episodios de depleción de volumen, como hipotensión e hipovolemia, fue significativamente superior con la dapagliflozina (5,9% vs. 4,2%;  $p = 0,01$ ). No se produjo ningún caso de cetoacidosis y los casos de hipoglucemia grave en pacientes con DMT2 fueron más frecuentes (1,3% vs. 0,7%) y estadísticamente significativos en el grupo tratado con placebo. Prácticamente todos los pacientes con hipoglucemias graves estaban tratados con sulfonilureas y/o insulina y no se reportó ningún evento de hipoglucemia grave en pacientes sin DMT2. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de amputaciones ni en las fracturas. Con respecto a las ITU, se observó un mayor número de episodios de ITU graves en el grupo tratado con dapagliflozina (1,3% vs. 0,8%) y de estos, un 79% ocurrieron en pacientes con DMT2. No se dispone de datos sobre la incidencia de ITU de menor gravedad.

Las infecciones genitales como balanopostitis, las infecciones urogenitales bacterianas y las celulitis vulvares fueron escasas y todas ellas en el grupo de la dapagliflozina (0,2%). Hubo un caso de gangrena de Fournier en el grupo placebo.

El número de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a efectos adversos fue similar en ambos grupos (5,5 % con dapagliflozina vs 5,7 % con placebo,  $p=0,79$ ).

En la tabla 2 del Anexo se recogen los eventos adversos reportados en el estudio.

En cuanto a los hallazgos de laboratorio, se observó un incremento de la hemoglobina en el grupo de la dapagliflozina comparado con placebo (cambio promedio en el grupo de dapagliflozina de 3,9 gr/L y -3,2 gr/L en el grupo placebo) y un incremento inicial en la creatinina sérica que fue más pronunciado en el grupo tratado con dapagliflozina. Esta diferencia desapareció durante el transcurso del estudio y, a partir de los 12 meses la disminución fue mayor en el grupo placebo.

En el caso de la hiperpotasemia 206 (9,6%) pacientes en el grupo tratado con dapagliflozina y 229 (10,7%) pacientes en el grupo placebo tuvieron al menos una medida de potasio sérico  $\geq 6,0$  mmol/L.

### Valoración del beneficio clínico

La dapagliflozina ha demostrado ser un fármaco eficaz en pacientes con ERC con FGe  $\geq 25$  y  $\leq 75$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> y RAC  $\geq 200$  mg/g - 5.000, con o sin DMT2, añadida al tratamiento estándar optimizado con iSRA.

Esta conclusión se basa en los resultados del ensayo clínico DAPA-CKD en el que dapagliflozina, tras 2,4 años de seguimiento, demostró una menor ocurrencia de eventos incluidos en la variable de resultado principal compuesto de descenso del FGe de al menos el 50%, ERCA o muerte por causa renal o cardiovascular, con un perfil de seguridad superponible al ya descrito para la dapagliflozina y en el estudio DECLARE, que demostró beneficio renal en pacientes con DMT2 con independencia del nivel de albuminuria.

### DISCUSIÓN

En los ensayos de seguridad cardiovascular los iSGLT2 sugirieron la mejora de los objetivos cardiovasculares y renales en pacientes con DMT2, aunque la mayoría de los participantes de estos ensayos no presentaba ERC. Así, el porcentaje de pacientes con valores de FGe  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> fue del 7,4% en el DECLARE-TIMI, del 20% en el CANVAS y del 25% en el EMPA-REG; y el porcentaje de pacientes con RAC  $< 30$  mg/g fue solo del 60%-70% en dichos estudios. Los efectos antidiabéticos de los iSGLT2 disminuyen conforme progresa la enfermedad renal a la par que disminuye la glucosuria. Sin embargo, los beneficios renales y cardiovasculares se mantienen en los pacientes con ERC incluidos en los distintos ensayos clínicos realizados.

El ensayo CREDENCE con canagliflozina confirmó la nefroprotección en pacientes con DMT2 y ERC (6-8). Se trataba de pacientes con FGe entre 30-90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>

y RAC en orina 300-5.000 mg/g en tratamiento con iSRA. La canagliflozina redujo un 30% el riesgo relativo del evento compuesto primario renal de ERCA (diálisis, trasplante o deterioro funcional del riñón con FGe  $< 15$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) o duplicación de la creatinina sérica o muerte por causa renal o cardiovascular (HR 0,70; IC95% 0,59 a 0,82), confirmando en población renal los beneficios renales observados en los estudios de pacientes con alto riesgo cardiovascular en una muestra de población con nefropatía diabética.<sup>10</sup>

El DAPA-CKD es el primer ensayo clínico en fase III de dapagliflozina que ha incluido pacientes con o sin DMT2 y ERC con el objetivo principal evaluar eventos renales (5) La población del estudio se puede considerar población con ERC con FGe 25-75 ml/min/1,73m<sup>2</sup> y con albuminuria, con RAC  $\geq 200$  mg/g-5.000 mg/g. El 37% presentaba enfermedad cardiovascular. La edad media fue de 62 años y solo un 11,3% de los pacientes tenía  $\geq 75$  años.

Si bien el criterio de inclusión con respecto a la albuminuria era un valor basal de RAC de  $\geq 200$  mg/g, los 4.304 pacientes finalmente reclutados y aleatorizados tenían una mediana de valor muy superior, de 949 mg/g con un rango intercuartil de 477-1.885 mg/g. El 90% (3.860) tenían valores superiores o iguales a 300 mg/g frente al 10% (444 pacientes) que presentaron valores de RAC entre 200 y 300 mg/g, los cuales también mostraron un incremento del beneficio. De acuerdo a un análisis post-hoc, los efectos nefroprotectores de la dapagliflozina, fueron independientes del FGe y del grado de albuminuria basal<sup>11</sup>.

La dapagliflozina redujo el riesgo de sufrir un evento incluido en la variable principal combinada del estudio con un NNT de 19 en una mediana de seguimiento de 2,4 años, que se corresponde con una reducción absoluta del riesgo del 5% (reducción relativa del 39%). El beneficio de la dapagliflozina fue consistente en pacientes con DMT2 y sin DMT2 y, así mismo, los resultados de los análisis de subgrupos fueron consistentes con el análisis principal. El beneficio apareció independientemente del FGe aunque pocos pacientes (~10 %) tenían un FGe  $> 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y pocos pacientes (~14 %) tenían FGe  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>12</sup>

La dapagliflozina redujo, además, las 3 variables secundarias frente a placebo: deterioro de la función renal, ERCA y muerte de causa renal; hospitalización por ICC o muerte cardiovascular; y mortalidad por cualquier causa.

Se observó un beneficio significativo en todos los componentes de las variables compuestas. Sin embargo, para el componente de muerte renal el número de eventos fue muy pequeño y en el componente de muerte CV no se alcanzó la significación estadística.

Cabe destacar que el estudio DAPA-CKD fue interrumpido de forma prematura por recomendación de un comité independiente de seguimiento de datos, debido a los resultados positivos observados. Esta interrupción no

estaba protocolizada por lo que podría haber sesgado los resultados y sobreestimar el efecto del tratamiento.

El perfil de seguridad de la dapagliflozina es concordante con la información disponible hasta el momento en el tratamiento de la DM2 y la ICC. La incidencia de depleción de volumen fue superior con dapagliflozina, si bien la mayor parte de los casos fueron de carácter leve. No se observaron diferencias con respecto al placebo en la incidencia de cetoacidosis diabética y amputaciones, y no se ha podido establecer la relación entre el tratamiento y el mayor porcentaje de fracturas observado en el grupo tratado con dapagliflozina ( $p=0,22$ ).

No se reportó cetoacidosis diabética en ninguno de los pacientes sin DMT2. Con respecto a las ITU, se observó un mayor número de episodios graves en el grupo tratado con dapagliflozina, principalmente en pacientes con DMT2. El porcentaje de EA graves fue 29,5% frente a un 33% en los grupos de dapagliflozina y placebo respectivamente, siendo el EA más frecuentemente notificado la depleción de volumen <sup>6</sup>.

Los pacientes con DM tipo 1, poliquistosis renal, nefropatía lúpica, vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos y aquellos sujetos que habían recibido inmunoterapia en los 6 meses anteriores a la inclusión fueron excluidos del ensayo. Por tanto, hay que tener precaución al extrapolar los datos del estudio principal a una población distinta a la incluida en el mismo. Tampoco deben extrapolarse los resultados de DAPA CKD a pacientes con enfermedad renal y normoalbuminuria o  $RAC < 200$  mg/g, ni a aquellos con  $FGe < 25$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Por otra parte, los datos en pacientes mayores de 75 años son escasos, por lo que se desconoce la eficacia y seguridad en esta población, que a su vez es más susceptible a los efectos adversos relacionados con la depleción de volumen.

No existen comparaciones directas de dapagliflozina con otros iSGLT2. No obstante, la nefroprotección en pacientes con DMT2 ha sido confirmada tanto en el DAPA-CKD como en DECLARE y CREDENCE con canagliflozina <sup>(6-8)</sup>.

## CONCLUSIÓN

La dapagliflozina ha mostrado ser eficaz y segura en el tratamiento de pacientes con ERC con  $FGe \geq 25$  y  $\leq 75$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> y  $RAC \geq 200$  mg/g con o sin DMT2, añadida al tratamiento estándar optimizado con iSRA. Esta conclusión se basa en los datos obtenidos en el ensayo DAPA-CKD, en el cual la dapagliflozina demostró una reducción relativa del riesgo del 39% (HR 0.61; IC 95% 0.51 -0.72;  $P < 0.001$ ) de una variable compuesta por el descenso del FGe de al menos el 50%, la ERCA o la muerte por causa renal o cardiovascular, tanto en pacientes con DMT2 como en no diabéticos. En DAPA-CKD el 99% de los pacientes se encontraban bajo tratamiento con iSRAA, siendo significativo el beneficio del tratamiento

con dapagliflozina en todos los grupos de edad, FGe y rango de albuminuria.

Sin embargo, la mayor evidencia se observa en pacientes con niveles altos de albuminuria, ya que en DAPA-CKD, la mayoría de la población incluida (>90%: 3.860 pacientes) presentaba valores de  $RAC \geq 300$  mg/g, existiendo incertidumbre en pacientes con un  $RAC < 300$  mg/g por la baja representación en el ensayo del subgrupo (10%: 444 pacientes).

En pacientes con ERC ( $FGe \geq 25$  y  $\leq 75$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), con o sin DMT2, que cumplan los criterios ( $RAC$  entre 200 y 5.000 mg/g y evidencia de aumento del  $RAC$  durante 3 meses o más), y no estén controlados pese al tratamiento con dosis estables optimizadas de terapias de primera línea (IECA o ARA2); dapagliflozina se posiciona como terapia de segunda línea junto a dosis optimizadas de IECA o ARA2.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación en la indicación de Edistride<sup>®</sup>/Forxiga<sup>®</sup> (dapagliflozina), para el tratamiento de la enfermedad renal crónica en adultos, en los pacientes con evidencia de beneficio clínico descritos en la conclusión de este informe, es decir, pacientes adultos con enfermedad renal crónica (filtrado glomerular estimado  $\geq 25$  y  $\leq 75$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), con o sin diabetes mellitus tipo 2, que cumplan los criterios (Ratio Albumina Creatinina en orina [RAC] entre 200 y 5.000 mg/g y evidencia de aumento del  $RAC$  durante 3 meses o más), y no estén controlados pese al tratamiento con dosis estables optimizadas de terapias de primera línea (IECA o ARA2).*

*La elección entre Edistride<sup>®</sup>/Forxiga<sup>®</sup> y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

## REFERENCIAS

1. CKD Evaluation and Management – KDIGO. Disponible en: <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/>.
2. Foreman, K. J. *et al.* Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet* 392, 2052–2090 (2018).
3. Ortiz, A. *et al.* The Spanish Society of Nephrology (SENEFRO) commentary to the Spain GBD 2016 report: Keeping chronic kidney disease out of sight of health authorities will only magnify the problem. *Nefrología* 39, 29–34 (2019).
4. JP, F. *et al.* Abnormalities of Potassium in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 75, 2836–2850 (2020).
5. Vogt, L. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N. Engl. J. Med.* 384, 388–390 (2021).
6. Ficha técnica Forxiga® 10 mg comprimidos recubiertos con película. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112795007/FT\\_112795007.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112795007/FT_112795007.html).
7. Chertow, G. M. *et al.* Effects of Dapagliflozin in Stage 4 Chronic Kidney Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 32, 2352–2361 (2021).
8. Mosenzon, O. *et al.* The Effect of Dapagliflozin on Albuminuria in DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care* 44, 1805–1815 (2021).
9. Annex i summary of product characteristics. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_en.pdf).
10. B, F.-F. *et al.* SGLT2 inhibitors for non-diabetic kidney disease: drugs to treat CKD that also improve glycaemia. *Clin. Kidney J.* 13, 728–733 (2020).
11. Waijer, S. W. *et al.* Effect of dapagliflozin on kidney and cardiovascular outcomes by baseline KDIGO risk categories: a post hoc analysis of the DAPA-CKD trial. *Diabetologia* 65, 1085–1097 (2022).
12. Fernandez-Fernandez, B. *et al.* Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation and Study of Diabetic Nephropathy with Atrasentan: what was learned about the treatment of diabetic kidney disease with canagliflozin and atrasentan? *Clin. Kidney J.* 12, 313–321 (2019).

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Beatriz Fernández-Fernández. Servicio de Nefrología e Hipertensión. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz**

**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 (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFC), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Nefrología (SEN), la Alianza General de Pacientes, la Federación Española de Diabetes, 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

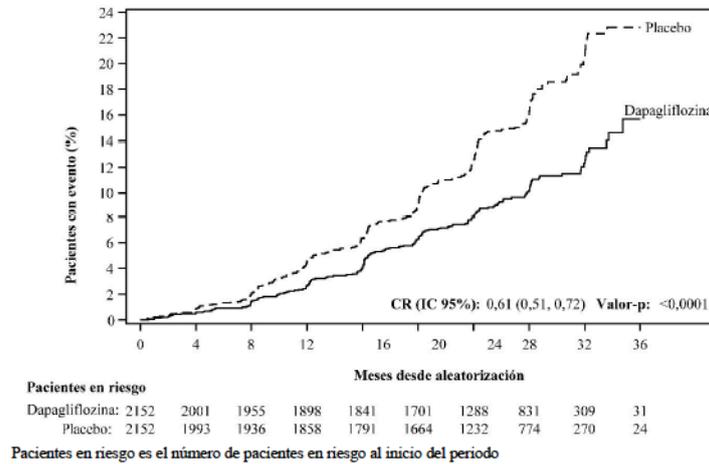
**Tabla 1.** Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia.

Variable	Tipo de objetivo	Dapaglifozina 10 mg (N = 2152)		Placebo (N = 2152)		Hazard Ratio	95% CI	Valor de p
		Sujetos con evento n (%)	Eventos 100 pacientes/año	Sujetos con evento n (%)	Eventos 100 pacientes/año			
Compuesto de $\geq 50\%$ deterioro de FGe, ERCA, muerte renal y cardiovascular	Primario	197 (9,2)	4,6	312 (14,5)	7,5	0,61	(0,51; 0,72)	< 0,0001
Compuesto de $\geq 50\%$ deterioro de FGe, ERCA, muerte renal	Secundario	142 (6,6)	3,3	243 (11,3)	5,8	0,56	(0,45; 0,68)	< 0,0001
Compuesto de muerte cardiovascular y hospitalización por ICC	Secundario	100 (4,6)	2,2	138 (6,4)	3	0,71	(0,55; 0,92)	0,0089
Muerte por cualquier causa	Secundario	101 (4,7)	2,2	146 (6,8)	3,1	0,69	(0,53; 0,88)	0,0035

**Tabla 2.** Resultados de seguridad en el ensayo DAPA-CKD.

	<b>Dapagliflozina</b>	<b>Placebo</b>	<b>p</b>
Discontinuación de tratamiento por evento adverso (%)	118/2149 (5,5)	123/2149 (5,7)	0,002
Algún evento adverso serio (%)	633/2149 (29,5)	729/2149 (33,9)	0,002
Amputación (%)	35/2149 (1,6)	39 /2149 (1,8)	0,73
Cetoacidosis diabética probable o confirmada (%)	0/2149	2/2149	0,50
Fractura (%)	85/2149 (4,0)	69/2149 (3,2)	0,22
Evento adverso renal (%)	155/2149 (7,2)	188/2149 (8,7)	0,07
Hipoglucemia mayor (%)	14/2149 (0,7)	28/2149 (1,3)	0,04
Depleción de volumen (%)	127/2149 (5,9)	90/2149 (4,2)	0,01
ITUs graves (%)	29/2149 (1,3)	18/2149 (0,8)	

**Figura 1.** Tiempo hasta la aparición de la variable principal compuesta.



**Figura 2.** Efectos del tratamiento para las variables compuestas principal y secundarias, sus componentes individuales y la mortalidad por cualquier causa.

Características	CR (IC 95%)	Sujetos con evento (frecuencia de evento)		CR (IC 95%)	Valor-P
		Dapagliflozina (N=2152)	Placebo (N=2152)		
<b>Variable principal</b>					
Variable compuesta por una disminución sostenida de la TFGe $\geq 50\%$ , enfermedad renal terminal, muerte cardiovascular o renal	■	197 (4,6)	312 (7,5)	0,61 (0,51, 0,72)	<0,0001
<b>Variables secundarias</b>					
Variable compuesta por una disminución sostenida de la TFGe $\geq 50\%$ , enfermedad renal terminal, muerte cardiovascular o renal	■	142 (3,3)	243 (5,8)	0,56 (0,45, 0,68)	<0,0001
Variable compuesta de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca	■	100 (2,2)	138 (3,0)	0,71 (0,55, 0,92)	
Mortalidad por cualquier causa	■	101 (2,2)	146 (3,1)	0,69 (0,53, 0,88)	
<b>Componentes de las variables compuestas</b>					
Disminución sostenida de la TFGe $\geq 50\%$	■	112 (2,6)	201 (4,8)	0,53 (0,42, 0,67)	
Enfermedad renal terminal	■	109 (2,5)	161 (3,8)	0,64 (0,50, 0,82)	
TFGe sostenida $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$	■	84 (1,9)	120 (2,8)	0,67 (0,51, 0,88)	
Tratamiento crónico de diálisis	■	68 (1,5)	99 (2,2)	0,66 (0,48, 0,90)	
Receptor de trasplante renal	■	3 (0,1)	8 (0,2)		
Muerte cardiovascular	■	65 (1,4)	80 (1,7)	0,81 (0,58, 1,12)	
Muerte renal	■	2 (0,0)	6 (0,1)		
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	■	37 (0,8)	71 (1,6)	0,51 (0,34, 0,76)	