



PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

## INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

### DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 049-DETS-IETSI-2022

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE DAPAGLIFLOZINA MÁS TERAPIA  
MÉDICA TOLERADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES  
ADULTOS CON INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE  
EYECCIÓN REDUCIDA (FEVI MENOR O IGUAL A 40 %) Y CLASE  
FUNCIONAL NYHA II-IV A PESAR DE TERAPIA MÉDICA TOLERADA**



Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías en  
Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN -  
IETSI**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

*Diciembre, 2022*



## EQUIPO REDACTOR

1. Alejandro Hector Huapaya Cabrera - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Elda Amaya Riveros - sub gerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
3. Johanna Martins Luna - directora (e), Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI - EsSalud.
4. Karen Estefany Neira Cruzado – equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



## CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Maritza Lucia Rosales Vidal, médica cardióloga, Instituto Nacional Cardiovascular "Carlos Alberto Peschiera Carrillo" - EsSalud.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y la consultora en aspectos clínicos manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

## CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de dapagliflozina más terapia médica tolerada para el tratamiento de pacientes adultos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (FEVI menor o igual a 40 %) y clase funcional NYHA II-IV a pesar de terapia médica tolerada. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 049-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.

## RESUMEN EJECUTIVO

### I. ANTECEDENTES

En el contexto de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad de dapagliflozina más terapia médica tolerada para el tratamiento de pacientes adultos con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] menor o igual a 40 %) y clase funcional con el sistema *New York Heart Association* (NYHA) de II a IV, a pesar de terapia médica tolerada. Así, la médica Dra. Maritza Rosales Vidal, especialista en cardiología del Instituto Nacional Cardiovascular "Carlos Alberto Peschiera Carrillo" – INCOR; y la médica Dra. Erika Ludeña Riveros, especialista en cardiología del Hospital Nacional Guillermo Almenara, siguiendo la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico dapagliflozina no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.



Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevó a cabo una reunión técnica con los médicos especialistas en cardiología, Maritza Lucia Rosales Vidal y René Ricardo Rodríguez Olivares, además de los representantes del equipo técnico del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

<b>Población</b>	Pacientes adultos con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (FEVI menor o igual a 40 %) y clase funcional NYHA <sup>1</sup> II-IV a pesar de terapia médica tolerada <sup>2</sup> .
<b>Intervención</b>	Dapagliflozina 10 mg/día más terapia médica tolerada.
<b>Comparador</b>	Terapia médica tolerada.
<b>Desenlace</b>	Sobrevida global. Mortalidad cardiovascular. Hospitalizaciones por cualquier causa. Reingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca (eventos agudos). Calidad de vida. Eventos adversos.

<sup>1</sup> Clasificación funcional de la insuficiencia cardiaca con el sistema *New York Heart Association* (NYHA) (Russell et al., 2009).

<sup>2</sup> Esquema tolerado por el paciente que puede incluir hasta 4 familias de medicamentos: diuréticos, betabloqueantes, inhibidores del sistema renina-angiotensina (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de receptores de angiotensina, o inhibidores de receptores de neprilisina-angiotensina), y antagonistas de los receptores de mineralocorticoides; a no ser que exista contraindicación o eventos adversos.

## II. ASPECTOS GENERALES

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome ocasionado por un desorden estructural o funcional cardiaco que afecta la habilidad del ventrículo de llenarse o expulsar sangre (Colucci, 2022a). La IC debido a la disfunción del ventrículo izquierdo se categoriza de acuerdo con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI); cuando la FEVI es menor o igual al 40 %, se denomina IC con fracción de eyección reducida (FEr). La severidad de la reducción de la FEVI es uno de los mayores predictores de la sobrevida en los pacientes con IC (Colucci, 2022b). Así, mientras menor sea la FEVI, menor será la sobrevida del paciente (Quiñones et al., 2000). Los pacientes con IC con FEr pueden presentar una variedad de signos y síntomas; los síntomas más comunes son: disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, fatiga e hinchazón de los tobillos. En Perú, en un estudio realizado en Lima entre los años 2013 y 2017, se reportó que el 39 % de los pacientes con IC tuvo FEr (Pariona et al., 2017).

El estado funcional del paciente con IC también es considerado un predictor de la sobrevida en la IC (Colucci, 2022b). La funcionalidad de los pacientes con IC, usualmente, se describe con el sistema NYHA, que los clasifica en cuatro clases, de acuerdo a su limitación durante la actividad física (Russell et al., 2009). En este sistema, la limitación en la funcionalidad del paciente se observa desde la clase II, y mientras mayor sea la clase funcional NYHA, menor será la funcionalidad y la sobrevida del paciente (CONSENSUS Trial Study Group, 1987; SOLVD Investigators et al., 1991). Las clases del sistema NYHA son: I, no limitación de actividad física, actividad física ordinaria no causa síntomas de IC; II, ligera limitación de actividad física, en reposo es confortable, pero actividad física ordinaria resulta en síntomas de la IC; III, marcada limitación actividad física, en reposo es confortable, pero una menor actividad física ordinaria causa síntomas de IC; IV, no puede realizar ninguna actividad física sin síntomas de IC, o síntomas de la IC en reposo (Russell et al., 2009).

El objetivo terapéutico de la IC con FEr es disminuir la mortalidad; prevenir el empeoramiento de la IC; y mejorar el estado clínico, la capacidad funcional, y la calidad de vida (Ambrosy et al., 2014; Anker et al., 2016; Gheorghiade et al., 2013). La terapia farmacológica de los pacientes con IC con FEr consiste en el uso de diuréticos, un inhibidor del sistema renina-angiotensina<sup>1</sup>, un betabloqueante (BB), y un antagonista de los receptores de mineralocorticoides (MRA, por sus siglas en inglés). La adición de cada medicamento se realiza de forma secuencial según la respuesta al tratamiento y la tolerancia al mismo (i.e. terapia médica tolerada). Si, a pesar del tratamiento farmacológico, los síntomas persisten, sería posible adicionar un inhibidor del cotransportador de sodio-

<sup>1</sup> Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACEi), antagonistas de receptores de angiotensina (ARB), o inhibidores de receptores de neprilisina-angiotensina (ARNi).

glucosa dos (SGLT2i, por sus siglas en inglés), como dapagliflozina, entre otras opciones (Colucci, 2022d).

En EsSalud, los pacientes con IC con FE<sub>v</sub>r tienen a su disposición diversos medicamentos de tipo diuréticos, inhibidores del sistema renina-angiotensina, BB y MRA, los cuales se van adicionando uno por uno al tratamiento de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad de cada paciente. Los pacientes que se encuentran recibiendo el número máximo de familias de tratamiento disponible y que pueden tolerar, se dice que están recibiendo terapia médica tolerada. Sin embargo, algunos pacientes persisten con los síntomas a pesar de la terapia médica tolerada. Por lo expuesto, los especialistas de EsSalud sugieren que la adición de dapagliflozina a la terapia médica tolerada podría ofrecer un beneficio para los pacientes con IC con fracción de eyección reducida que no responden a la terapia médica tolerada.

En el Perú, la dapagliflozina cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo las denominaciones Dapaglix® y Forxiga®, descritos en la Tabla 2. Dapagliflozina no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSA, 2018) ni del Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud, 2022).



Tabla 2. Registro sanitario de dapagliflozina en el Perú

Nombre	Registro sanitario	Titular del registro	Presentación	Costo unitario	Costo anual del tratamiento
Dapaglix® 10 mg	EE09859	QUIMFA PERU S.A.C.	Comprimido	no disponible	no disponible
Forxiga® 10 mg	EE04998	ASTRAZENECA PERU S.A.	Comprimido	S/ 5.70*	S/ 2080.5†

\* Obtenido del Observatorio de precios de DIGEMID (<http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>). Fecha de acceso: 22 de diciembre del 2022.

† Considerando un esquema de tratamiento de un comprimido diario por doce meses (equivalente a 365 comprimidos) según lo recomendado en la etiqueta aprobada por la DIGEMID (DIGEMID, 2021).

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad de dapagliflozina más la terapia médica tolerada, en comparación con la terapia médica tolerada, para el tratamiento de pacientes adultos con IC con fracción de eyección reducida (FEVI menor o igual a 40 %) y clase funcional NYHA II-IV, a pesar de terapia médica tolerada.

### III. METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, The Cochrane Library y Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS). Además, se realizó una búsqueda manual en las páginas web pertenecientes a grupos internacionales y nacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Scottish Medicines Consortium (SMC), Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ), National Health and Medical Research Council (NHMRC), New Zealand Guidelines Group (NZGG), Haute Autorité de Santé (HAS), Institute for Clinical and Economic Review (ICER), y Comissão nacional de incorporação de tecnologías no sus (CONITEC), Canadian Medical Association (CMA), American College of Physicians Clinical Practice Guidelines, American Society of Hematology (ASH), Registered Nurses Association of Ontario (RNAO), y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las bases The Guidelines International Network (G-I-N), y el portal de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA). Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del National Institutes of Health (NIH) para identificar ensayos clínicos en desarrollo o que aún no hayan sido publicados.

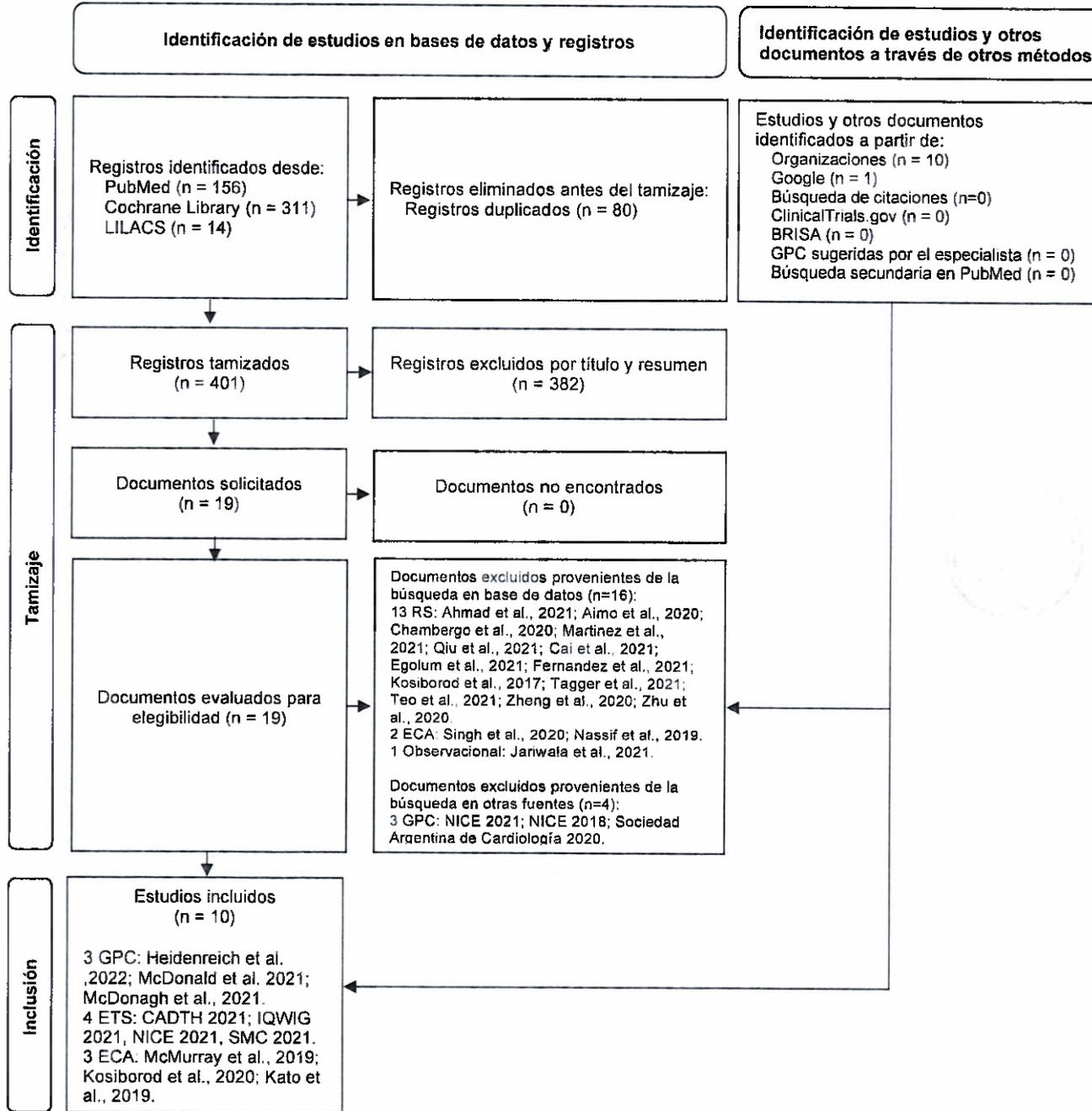
De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección: guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos con o sin metaanálisis (MA), y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) de fase III.

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para una revisión manual por título y resumen. La selección de documentos se llevó a cabo en dos fases, primero dos evaluadores de manera independiente revisaron los títulos y resúmenes de las publicaciones para preseleccionar los estudios a incluir o los que requieran más información. Luego, en la segunda fase, uno de los evaluadores realizó la revisión a texto completo de los estudios preseleccionados para la selección final de los estudios.

La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen está descrita en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1). Las estrategias de búsqueda, específicas para cada una de las bases de datos empleadas, se describen a detalle en las Tabla 1, 2 y 3 del material suplementario.

#### IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; CCS: Canadian Cardiovascular Society; CHFS: Canadian Heart Failure Society; ESC: The European Society of Cardiology; CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; IQWiG: Institute for Quality and Efficiency in HealthCare, NICE: National Institute for Health and Care Excellence; SMC: Scottish Medicines Consortium; IECS: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372: n71

Luego del proceso de selección, se incluyeron tres GPC elaboradas por The Canadian Cardiovascular Society (CCS) y The Canadian Heart Failure Society (CHFS) (McDonald et al., 2021); por The American Heart Association (AHA), The American College of Cardiology (ACC) y The Heart Failure Society of America (HFSA) (Heidenreich et al., 2022), y por The European Society of Cardiology (ESC) (McDonagh et al., 2021). Además, se incluyeron cuatro ETS elaboradas por la CADTH (CADTH, 2021), el IQWiG (IQWiG, 2021), el NICE (NICE, 2021), y el SMC (SMC, 2021). Finalmente, se incluyeron dos ECA de fase III, DAPA-HF con dos publicaciones (Kosiborod et al., 2020; McMurray et al., 2019) y DECLARE-TIMI 58 (Kato et al., 2019), que compararon el uso de dapagliflozina versus placebo en pacientes que recibían terapia estándar. No se identificaron RS con o sin MA que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen.

## V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Las GPC de la CCS/CHFS, AHA/ACC/HFSA, y la ESC coinciden en recomendar el uso de un SGLT2i (como dapagliflozina) en pacientes con IC sintomática (clase funcional NYHA de II a IV) y FEr (FEVI menor o igual a 40 %), en adición a ARNi o ACEi, BB, MRA, y diuréticos (este último mencionado solo en las guías de la CCS/CHFS y ESC). Respecto a la terapia médica tolerada, es importante señalar que las indicaciones de las GPC son variables. Así, uno de los *practical tips* de la CCS/CHFS indica que es razonable iniciar tratamiento con SGLT2i tempranamente en el curso de la enfermedad; el flujograma de tratamiento de la AHA/ACC/HFSA indica que el SGLT2i puede iniciarse junto con los otros medicamentos o agregarse de forma escalonada, y la ESC menciona que el SGLT2i está recomendado para los pacientes que se encuentran en tratamiento con una ARNi o ACEi, un BB y un MRA. Respecto a los motivos para recomendar el uso de un SGLT2i, la GPC de la CCS/CHFS señala que esta recomendación se da para mejorar los síntomas y calidad de vida, y reducir el riesgo de hospitalización por IC y/o muerte por evento cardiovascular (ECV). Por su parte, la AHA/ACC/HFSA lo recomienda para reducir la hospitalización por IC y muerte por ECV. Finalmente, la ESC recomienda el uso de SGLT2i para reducir el riesgo de hospitalización y muerte por IC. Las tres guías calificaron sus recomendaciones con el más alto nivel de recomendación y evidencia (CCS/CHFS: nivel de recomendación fuerte<sup>2</sup> y nivel de evidencia de alta calidad<sup>3</sup>, ESC: clase de recomendación 1<sup>4</sup> y el nivel de evidencia A<sup>5</sup>, AHA/ACC/HFSA: nivel de recomendación 1<sup>6</sup> y nivel de evidencia A<sup>7</sup>). Del total

<sup>2</sup> Cuando los efectos deseables de la intervención claramente sobrepasan los efectos indeseables, o claramente no lo hacen.

<sup>3</sup> Cuando es muy poco probable que posterior investigación cambie la confianza en el efecto estimado.

<sup>4</sup> Evidencia y/o acuerdo general que el tratamiento o procedimiento es benéfico, útil y efectivo.

<sup>5</sup> Datos derivados de varios ECA o MA.

<sup>6</sup> Fuerte, beneficio sobrepasa el riesgo.

<sup>7</sup> Evidencia de alta calidad proveniente de más de un ECA, MA de ECA de alta calidad, uno o más ECA corroborados por estudios de registros de alta calidad.

de estudios analizados por las tres GPC, solo el ECA DAPA-HF, pivotal de dapagliflozina y que forma parte de la evidencia del presente dictamen, evaluó el efecto de dapagliflozina más la terapia médica tolerada (McMurray et al., 2019).

El análisis de la calidad metodológica de las tres GPC revela limitaciones que afectan la confianza en sus recomendaciones. Primero, a diferencia de la GPC de la AHA/ACC/HFSA, en la GPC de la ESC no se detalla que se haya realizado una RS de la evidencia, y en la GPC de la CCS/CHFS no se detalla la estrategia empleada para la búsqueda de la evidencia. Esto llama la atención ya que todas las guías basaron su recomendación en los estudios DAPA-HF y EMPEROR. Adicionalmente, las guías de la CCS/CHFS y la AHA/ACC/HFSA, emplearon los estudios DAPA-CKD y SOLOIST-WHF, respectivamente. No obstante, ninguna guía tomó en cuenta los resultados del estudio DECLARE-TIMI 58 para el subgrupo de pacientes con FEVI menor o igual a 45 % (evidencia que si ha sido incluida en el presente dictamen). Dado que no se cuenta con una descripción del proceso de selección se genera duda sobre un potencial riesgo de sesgo en la selección de la evidencia. Segundo, la guía de la CCS/CHFS no brindó información sobre el conflicto de interés de los autores, y en las guías de la AHA/ACC/HFSA y de la ESC, 4/26 y 11/16 de los autores, respectivamente, reportaron haber recibido algún beneficio de la empresa AstraZeneca, fabricante de dapagliflozina, sugiriendo potenciales conflictos de interés. Esto es relevante porque existe evidencia que demuestra que el patrocinio de estudios por parte de las empresas farmacéuticas puede aumentar la probabilidad de sesgos a favor del medicamento de interés (Lundh et al., 2017). No obstante, a diferencia de las guías de la AHA/ACC/HFSA y la CCS/CHFS, la guía de la ESC fue revisada, antes de ser publicada, por expertos externos que corroboraron la pertinencia de las recomendaciones, lo cual puede reducir en parte el riesgo de sesgo introducido por el conflicto de interés.

Respecto a las cuatro ETS incluidas (CADTH, NICE, SMC e IQWiG), sus conclusiones son a favor del uso de la dapagliflozina para el tratamiento de los pacientes adultos con IC y FE<sub>r</sub>; sin embargo, algunas de ellas lo recomiendan con condiciones. La CADTH condiciona el reembolso de dapagliflozina si se usa en adición a la terapia estándar (ie. BB, ACEi o ARB, y MRA), y sólo en pacientes con clase funcional NYHA II y III. Por su parte, el NICE también condiciona la recomendación a que se use en adición a la terapia estándar optimizada (i.e. a) ACEi o ARB, BB, y MRA si es tolerado; o b) sacubitrilo/valsartán, BB, y MRA si es tolerado). Por otro lado, el IQWiG no formula una recomendación de uso; pero sí señala que existen pistas de un beneficio adicional no cuantificable con el uso de la dapagliflozina en adición a la terapia estándar optimizada. Finalmente, el SMC presenta la indicación de uso de la dapagliflozina (i.e. pacientes adultos con IC sintomática y FE<sub>r</sub>) sin especificar alguna condición de uso. Esto es relevante porque la población objetivo del presente dictamen consiste en pacientes con IC y FE<sub>r</sub> que no responden a la terapia médica tolerada (la cual incluye diuréticos, BB, ARNI, y MRA); por lo tanto, de acuerdo con estas ETS, la población objetivo del dictamen podría beneficiarse con el uso de la dapagliflozina.



La principal evidencia de soporte empleada por las cuatro ETS fue el estudio DAPA-HF (incluido en el presente dictamen). Adicionalmente, para la valoración de la seguridad, la CADTH tomó en cuenta los resultados del estudio DEFINE-HF, y NICE, del estudio DECLARE-TIMI 58. Por su parte, las ETS del IQWiG y el SMC solo se basaron en los resultados del estudio DAPA-HF.

Respecto a la evaluación de la eficacia, aunque todas las ETS se basaron en el estudio DAPA-HF, existen discrepancias sobre los desenlaces en los cuales sí se mostró eficacia. Así, primero, la CADTH, el NICE y el SMC, señalan que la adición de la dapagliflozina a la terapia estándar ayuda a reducir el empeoramiento de la IC o muerte por ECV. Estos desenlaces fueron evaluados como un desenlace compuesto (desenlace primario del estudio) y de forma independiente. En contraste, el IQWiG no tomó en cuenta estos desenlaces porque consideró que la representación de la morbilidad por IC del desenlace compuesto es limitada. Segundo, sobre la muerte por cualquier causa, la CADTH y el SMC señalan que, debido a las limitaciones del estudio, no se puede concluir sobre el desenlace de muerte por cualquier causa; posición contraria a la de NICE e IQWiG, quienes señalan que la dapagliflozina sí ofrecería beneficio; a pesar de las limitaciones del estudio. Tercero, sobre la hospitalización por IC (desenlace exploratorio del estudio), solo la CADTH y el IQWiG se pronunciaron; señalando que los resultados son favorables a la dapagliflozina. Sobre la calidad de vida, la CADTH señala que no puede formular una conclusión porque se desconoce la relevancia clínica de los resultados del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ)<sup>8</sup> y el ECA no fue diseñado para evaluar la superioridad de dapagliflozina con el puntaje de *European quality of life 5 dimensions 5 levels* (EQ-5D-5L)<sup>9</sup>. De manera similar, el IQWiG no tomó en cuenta los resultados de calidad de vida porque no se tenían los datos completos de todos los participantes hasta el mes 24 de seguimiento. Finalmente, sobre la seguridad de la dapagliflozina, la CADTH considera que no se puede asegurar que el estudio DAPA-HF haya recolectado toda la información sobre los eventos adversos (EA) no serios; el NICE, indica que los factores de riesgo de los EA deben ser identificados y que un monitoreo más largo puede ser necesario; y el IQWiG sopesó la no diferencia entre la dapagliflozina y placebo en los desenlaces de infarto de miocardio y

<sup>8</sup> Cuestionario de 23 ítems, auto-administrado, desarrollado para medir independientemente la percepción del paciente de su estado de salud, que incluye síntomas de IC, impacto de la función física y social, y como la IC impacta en su calidad de vida en un periodo de recuperación de dos semanas. La herramienta KCCQ evalúa cinco dominios diferentes y tres puntajes de resumen: dominio de síntomas, dominio de función física, dominio de calidad de vida, dominio de limitación social, dominio de autoeficacia, y los puntajes de resumen clínicos (KCCQ-CS), total de síntomas (KCCQ-TS) y general (KCCQ-OS). La validez, reproducibilidad, la capacidad de respuesta e interpretabilidad del KCCQ ha sido independientemente establecida para cada dominio. Cada dominio tiene un puntaje que va de 0 a 100, con un alto puntaje que refleja no síntomas, no limitaciones, y excelente calidad de vida. El cambio de cinco puntos es considerado de relevancia clínica para el paciente.

<sup>9</sup> Instrumento que incluye cinco dimensiones: morbilidad, autocuidado, actividades cotidianas, disconformidad/dolor y depresión/ansiedad. Cada una de estas dimensiones tiene cinco niveles: sin problema, con problemas leves, con problemas moderados, con problemas graves, y con imposibilidad total. El puntaje va de 0 a 100, donde un mayor puntaje equivale a un mejor estado de salud.

accidente cerebrovascular (ambos desenlaces exploratorios); pero consideró como limitación que no se recolectara información sobre todos los EA. Estas diferencias en la apreciación de la evidencia por parte de las cuatro ETS conducen a que la evaluación de la calidad metodológica de la evidencia disponible se haga a detalle.

El ECA de fase III DAPA-HF, doble ciego, multicéntrico, y pivotal de dapagliflozina, evaluó a 4744 pacientes adultos con IC, FEr (FEVI menor o igual a 40 %) y clase funcional NYHA II - IV. Adicionalmente, los pacientes debieron recibir terapia estándar con dispositivo para IC (ie. un desfibrilador cardioversor implantable, terapia de resincronización cardíaca o ambas) y terapia farmacológica estándar (esta debía incluir un ACEi, un ARB, o sacubitrilo-valsartán más un BB, a menos que dicho uso esté contraindicado o provoque efectos secundarios inaceptables). Además, se fomentó el uso de un MRA. El estudio fue financiado por la empresa AstraZeneca, fabricante de dapagliflozina. En el ECA DAPA-HF, el desenlace primario del estudio fue un desenlace compuesto, que incluyó el empeoramiento de la IC (hospitalización o visita urgente que resultó en una terapia intravenosa para la IC) o muerte por ECV. Dentro de los desenlaces secundarios, se analizaron el desenlace compuesto de hospitalización por IC o muerte por ECV, el desenlace compuesto del número total de hospitalizaciones por IC (incluyendo admisiones repetidas) y muerte por ECV; y el cambio en el KCCQ. Además, dentro de los desenlaces exploratorios se analizó el cambio en el EQ-5D-5L, pero no se presentan los resultados para este desenlace, muerte por ECV y hospitalización por IC. También se analiza el reporte de eventos adversos serios (EAS). De estos desenlaces, los que ayudarían a responder a la pregunta PICO objeto del dictamen, serían: muerte por cualquier causa, muerte por ECV, hospitalización por IC, calidad de vida evaluada con el KCCQ, y la incidencia de EAS.

Sobre el cálculo del tamaño de muestra del ECA DAPA-HF, los autores estimaron que necesitarían enrolar 4500 pacientes, para obtener 844 eventos del desenlace primario y detectar un HR de 0.80 para la comparación de la dapagliflozina y placebo con un poder de 90 %, usando un alfa de dos colas de 0.05. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir la dapagliflozina (n=2373) o placebo (n=2371), en adición a la terapia recomendada. El análisis de eficacia del ECA DAPA-HF se realizó en la población con intención a tratar (ITT), es decir en todos los pacientes aleatorizados; mientras que en el análisis de seguridad se llevó a cabo en la población por protocolo, excluyéndose ocho pacientes (cinco en el grupo de dapagliflozina y tres en placebo) que no recibieron los medicamentos de estudio. Los autores indican que realizaron un análisis interino planeado, cuando el 75 % de los eventos del desenlace primario ocurrieron; pero no se presentan los resultados de este análisis. Adicionalmente, en la publicación del protocolo, se señala que controlaron la inflación del error tipo I, corrigiendo el nivel de significancia (alfa) a 0.025 por el análisis



interino; y empleando el método de *hierarchical test sequence*<sup>10</sup> para el análisis de los desenlaces primarios y secundarios (McMurray et al., 2019).

Los resultados del análisis final del ECA DAPA-HF mostraron que, luego de una mediana de seguimiento de 18.2 meses, los resultados fueron favorables con el uso de la dapagliflozina, en comparación con el placebo. Así, la incidencia del desenlace primario compuesto (empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o muerte por ECV) fue menor en el grupo de dapagliflozina (16.3 % versus 21.2 %; Hazard ratio [HR]: 0.74; intervalo de confianza del 95 % [IC 95 %]: 0.65 a 0.85; p<0.001). De igual forma, la incidencia de cada uno de los componentes del desenlace primario fue menor en el grupo de dapagliflozina: hospitalización por insuficiencia cardiaca (9.7 % versus 13.4 %; HR: 0.70; IC 95 %: 0.59 a 0.83; p<0.001<sup>11</sup>); visita urgente por insuficiencia cardiaca (0.4 % versus 1.0 %; HR: 0.43; IC 95 %: 0.20 a 0.90; p=0.0213<sup>11</sup>); y muerte por ECV (9.0 % versus 11.5 %; HR: 0.82; IC 95 %: 0.69 a 0.98; p=0.0294<sup>11</sup>). Respecto a los desenlaces secundarios de interés para el presente dictamen, se observó que el grupo de dapagliflozina tuvo menor incidencia en el desenlace compuesto de muerte por ECV u hospitalización por insuficiencia cardiaca (16.1 % versus 20.9 %; HR: 0.75; IC 95 %: 0.65 a 0.85; p<0.001), el desenlace compuesto de número total de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (incluyendo admisiones repetidas) y muerte por ECV (567 versus 742; HR: 0.75 IC 95 %: 0.65 a 0.88; p <0.001), y muerte por cualquier causa (11.6 % versus 13.9 %; HR: 0.83; IC 95 %: 0.71 a 0.97; p=0.022<sup>11</sup>).

En cuanto a los resultados del KCCQ, cuestionario que evalúa la calidad de vida específica para la insuficiencia cardiaca, la mejoría en el puntaje total de síntomas (KCCQ-TS<sup>12</sup>) hasta los ocho meses de seguimiento fue mayor en el grupo de dapagliflozina, en comparación con el placebo (6.1 ± 18.6 versus 3.3 ± 19.2; HR: 1.18; IC 95 %: 1.11 a 1.26; p<0.001). Adicionalmente, se reporta que una mayor cantidad de pacientes del grupo de dapagliflozina alcanzó una mejora mayor o igual a cinco puntos (considerada clínicamente relevante para el paciente) en el puntaje KCCQ-TS (58.3 % versus 50.9 %; odds ratio [OR]: 1.15; IC 95 %: 1.08 a 1.23; p<0.001), el puntaje total general (KCCQ-OS<sup>13</sup>) (53.3 % versus 46.6 %; OR: 1.13; IC 95 %: 1.07 a 1.21; p<0.001), y el puntaje de resumen clínicos (KCCQ-CS<sup>14</sup>) (53.3 % versus 44.8 %; OR: 1.18; IC 95 %: 1.10 a 1.26; p<0.001 p<0.001). Estos últimos están disponibles en la publicación de Kosiborod et al. (Kosiborod et al., 2020). En relación al análisis de seguridad, luego de una mediana de seguimiento de 18.2 meses, los resultados mostraron una menor incidencia de EAS en el grupo de dapagliflozina en

<sup>10</sup> Método en el cual los desenlaces se evalúan en un orden predefinido, con un nivel de significancia alfa, hasta que no se observe diferencia estadísticamente significativa.

<sup>11</sup> Calculado por el equipo técnico de IETSI-EsSalud.

<sup>12</sup> El KCCQ-TS deriva solo del dominio de síntomas del KCCQ.

<sup>13</sup> El KCCQ-OS se deriva del puntaje total de los dominios de síntomas, función física, calidad de vida, y función social del KCCQ.

<sup>14</sup> El KCCQ-CS deriva de los dominios de síntomas y función física del KCCQ.

comparación con placebo (37.8 % versus 42.0 %; riesgo relativo [RR]: 0.90; IC 95 %: 0.84 a 0.97;  $p=0.003^{11}$ ); mientras que las tasas de discontinuación por evento adverso (4.7 % versus 4.9 %;  $p=0.79$ ) y discontinuación del tratamiento por razones diferentes a la muerte (10.5 % versus 10.9 %;  $p=0.71$ ) fueron similares entre los grupos de estudio.

Una de las principales limitaciones del ECA DAPA-HF es el uso de desenlaces compuestos. El establecimiento de un desenlace primario compuesto puede ser inadecuado porque la combinación de componentes se puede hacer de muchas maneras, lo que facilita encontrar resultados significativos (Cordoba et al., 2010). En línea con esto, al analizar los resultados de cada componente del desenlace primario compuesto del ECA DAPA-HF, se observa que en el desenlace de muerte por ECV el extremo superior del intervalo de confianza está cercano a la no diferencia, lo que afecta negativamente la precisión de los resultados. Esto sugeriría que la diferencia observada en el desenlace primario compuesto a favor de dapagliflozina se debería en su mayoría al efecto de dapagliflozina en los componentes de hospitalización por IC y visita urgente por IC, más no en el efecto sobre la muerte por ECV. Adicionalmente, el equipo de IETSI observó que luego de aplicar la corrección de Bonferroni por multiplicidad, obteniendo un alfa corregido por multiplicidad de 0.006, las diferencias entre los grupos se mantuvieron estadísticamente significativas en los desenlaces compuestos, sus componentes, como el desenlace de hospitalización por IC, y la calidad de vida. No obstante, la diferencia observada en el desenlace de muerte por cualquier causa dejaría de ser estadísticamente significativa. Es importante mencionar que, las ETS de CADTH y SMC señalaron que no se puede concluir sobre el desenlace de muerte por cualquier causa debido a las limitaciones del análisis. De esta manera, con los resultados del ECA DAPA-HF no se puede asegurar que la dapagliflozina reduzca la mortalidad en comparación con placebo; pero reduciría la incidencia de hospitalización por IC en la población objeto del presente dictamen. También se tuvo en cuenta que la empresa farmacéutica fabricante de dapagliflozina participó en el diseño y análisis del estudio, lo que pudo aumentar la probabilidad de sesgo a favor de dapagliflozina (Lundh et al., 2017).

Sobre el análisis de calidad de vida del ECA DAPA-HF, se debe señalar que una mejora clínicamente relevante en el KCCQ (incremento mayor de cinco puntos), podría traducirse en una mejora en la calidad de vida del paciente con IC con FEr. A pesar del no reporte de los resultados del EQ-5D-5L, se debe tener en consideración que la herramienta KCCQ, es un instrumento que evalúa la calidad de vida específicamente en pacientes con IC crónica, y no solo toma en cuenta la calidad de vida sino también los síntomas y las funciones físicas y sociales del paciente. Además, el equipo de IETSI halló el RR para el puntaje KCCQ-TS (RR: 1.15; IC 95 %: 1.08 a 1.22;  $p<0.001$ ), único con datos disponibles sobre el número de respondedores, encontrando que los resultados son consistentes con el OR reportado (OR: 1.15; IC 95 %: 1.08 a 1.23;  $p<0.001$ ). De esta manera, se corrobora que el ECA DAPA-HF muestra que dapagliflozina generaría un beneficio para el paciente con IC y FEr, en términos de la calidad de vida.



En la publicación de Kato et al. se presentan los resultados del análisis exploratorio del subgrupo de 671 pacientes con IC y FEr del ECA DECLARE-TIMI 58 de fase III y doble ciego. La IC con FEr fue definida como FEVI menor o igual a 45 % o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo severa/moderada. En el análisis del subgrupo del ECA DECLARE-TIMI 58, los desenlaces reportados de interés para el presente dictamen fueron: el desenlace compuesto de hospitalización por IC o muerte por ECV, hospitalización por IC, muerte por ECV, muerte por cualquier causa, y el reporte de EAS; todos exploratorios por tratarse de un análisis por subgrupo. En el subgrupo de pacientes del ECA DECLARE-TIMI 58, 318 recibieron dapagliflozina y 353 placebo, ambos más terapia recomendada. El estudio fue financiado por la empresa AstraZeneca, fabricante de dapagliflozina.



Los resultados del análisis por subgrupo del ECA DECLARE-TIMI 58, muestran que, luego de un periodo de estudio de 4.2 años, el uso de dapagliflozina generaría un beneficio para el paciente, en comparación con el uso de placebo. Así, la incidencia del desenlace compuesto de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte por ECV fue menor en el grupo de dapagliflozina en comparación con placebo (17.9 % versus 27.1 %; HR: 0.62; IC 95 %: 0.45 a 0.86; valor p no reportado). De igual forma, la incidencia de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (13.5 % versus 19.0 %; HR: 0.64; IC 95 %: 0.43 a 0.95; valor p no reportado), y la incidencia de muerte por ECV (7.2 % versus 12.4 %; HR: 0.55; IC 95 %: 0.34 a 0.90; valor p no reportado), fue menor en el grupo de dapagliflozina, en comparación con placebo. En relación con el desenlace de muerte por cualquier causa, se observa una reducción estadísticamente significativa a favor del grupo de dapagliflozina (11.3 % versus 17.7 %; HR: 0.59; IC95 %: 0.40 a 0.88; p=0.01). En el análisis de seguridad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el (56.9 % versus 58.8 %; RR: 0.87; IC 95 %: 0.71 a 1.07; p=0.194).



La principal limitación del análisis del subgrupo de pacientes con insuficiencia cardíaca y FEr del ECA DECLARE-TIMI 58 es su naturaleza exploratoria. Al tratarse de un análisis exploratorio, el estudio no fue diseñado para hallar diferencias en esta subpoblación, por lo que sus resultados deben ser corroborados con estudios de mayor calidad metodológica (i.e ECA). Además, se observó que la selección del subgrupo de pacientes se realizó luego de la aleatorización inicial de ECA, y los autores no reportaron si las características basales estuvieron balanceadas entre los grupos de tratamiento. Esto aumenta el riesgo de pérdida de la aleatorización y genera incertidumbre en los resultados por la presencia de posibles modificadores de efecto. Por otro lado, se debe tener en consideración que este análisis tuvo un periodo de seguimiento de 4.2 años, por lo que brinda información relevante de seguridad de uso de dapagliflozina en comparación con placebo en un periodo mayor que el ECA DAPA-HF. Finalmente, también se tuvo en consideración que la empresa farmacéutica fabricante de dapagliflozina financió el estudio, lo que pudo aumentar la probabilidad de sesgo a favor de dapagliflozina (Lundh et al., 2017).

El beneficio del uso de dapagliflozina en términos de la reducción de la incidencia de hospitalizaciones y la mejora en la calidad de vida observada en la evidencia analizada son desenlaces de relevancia para el paciente. La necesidad de hospitalización es un importante marcador de pronóstico (Colucci, 2022c). En un estudio se observó que la tasa de mortalidad se incrementa luego de la hospitalización por IC en pacientes con IC y FEr o fracción de eyección preservada (Solomon et al., 2007). De esta manera, una reducción en la incidencia de hospitalizaciones por IC podría mejorar el pronóstico del paciente con IC con FEr. Adicionalmente, la incidencia de hospitalizaciones también es relevante porque genera la mayor parte de la carga económica de salud de la IC (Stewart et al., 2002). Por otro lado, también se debe tener en consideración que, dapagliflozina al reducir la incidencia de hospitalizaciones y mejorar en la calidad de vida, estaría cumpliendo con los objetivos terapéuticos de la IC de FEr.



De este modo, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) la IC con FEr es una enfermedad que genera una alta morbilidad en el paciente; ii) la evidencia disponible muestra que dapagliflozina, en comparación con placebo, genera una reducción en la tasa de hospitalización por IC y una mejora en la calidad de vida en pacientes con IC y FEr; iii) estos resultados muestran que dapagliflozina estaría cumpliendo con el objetivo terapéutico del tratamiento de la IC de FEr de prevenir el empeoramiento de la IC (menor tasa de hospitalización), y mejorar el estado clínico, la capacidad funcional, y calidad de vida del paciente; iv) el perfil de seguridad de dapagliflozina y placebo es similar, incluso luego de 4 años de seguimiento, v) las GPC de la CCS/CHFS, la AHA/ACC/HFSA y de la ESC coinciden en recomendar el uso de dapagliflozina en pacientes con IC y FEr, tomando en cuenta los resultados del ECA DAPA-HF que mostraron una menor incidencia de hospitalización por IC; vi) las ETS de CADTH, NICE y SMC, recomiendan el reembolso de dapagliflozina en pacientes con IC y FEr, e IQWiG concluye que dapagliflozina generaría un beneficio para el paciente, tomando en cuenta los resultados del ECA DAPA-HF.

## VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el IETSI aprueba el uso de dapagliflozina más terapia médica tolerada para el tratamiento de pacientes adultos con IC de FEVI reducida (menor o igual a 40 %) y clase funcional NYHA II-IV a pesar de terapia médica tolerada, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ambrosy, A. P., Fonarow, G. C., Butler, J., Chioncel, O., Greene, S. J., Vaduganathan, M., Nodari, S., Lam, C. S. P., Sato, N., Shah, A. N., & Gheorghiade, M. (2014). The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure: Lessons Learned From Hospitalized Heart Failure Registries. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(12), 1123-1133. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.053>

Anker, S. D., Schroeder, S., Atar, D., Bax, J. J., Ceconi, C., Cowie, M. R., Crisp, A., Dominjon, F., Ford, I., Ghofrani, H.-A., Gropper, S., Hindricks, G., Hlatky, M. A., Holcomb, R., Honarpour, N., Jukema, J. W., Kim, A. M., Kunz, M., Lefkowitz, M., ... Ruschitzka, F. (2016). Traditional and new composite endpoints in heart failure clinical trials: Facilitating comprehensive efficacy assessments and improving trial efficiency. *European Journal of Heart Failure*, 18(5), 482-489. <https://doi.org/10.1002/ejhf.516>

CADTH, C. A. for D. and T. in H. (2021). *CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation*. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0642%20Forxiga%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20January%2021%2C%202021\\_revised\\_redacted\\_for%20posting.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0642%20Forxiga%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20January%2021%2C%202021_revised_redacted_for%20posting.pdf)

Colucci, W. S. (2022a). *Overview of the management of heart failure with reduced ejection fraction in adults -UpToDate*.

Colucci, W. S. (2022b). *Predictors of survival in heart failure with reduced ejection fraction- UpToDate*.

Colucci, W. S. (2022c). *Prognosis of heart failure—UpToDate*.

Colucci, W. S. (2022d). *Secondary pharmacologic therapy in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) in adults—UpToDate*.

CONSENSUS Trial Study Group. (1987). Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *The New England Journal of Medicine*, 316(23), 1429-1435. <https://doi.org/10.1056/NEJM198706043162301>

Cordoba, G., Schwartz, L., Woloshin, S., Bae, H., & Gøtzsche, P. C. (2010). Definition, reporting, and interpretation of composite outcomes in clinical trials: Systematic review. *BMJ*, 341, c3920. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3920>

DIGEMID. (2021). *DAPAGLIX*. [http://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/ArchivosFichasTecnicas/2021/EE09859\\_FT\\_V01.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/ArchivosFichasTecnicas/2021/EE09859_FT_V01.pdf)

EsSalud. (2022). *Petitorio Farmacológico de ESSALUD Actualizado hasta Resolución N° 19-IETSI-ESSALUD-2022*. [http://www.essalud.gob.pe/ietisi/eval\\_prod\\_farm\\_otros\\_normatv.html](http://www.essalud.gob.pe/ietisi/eval_prod_farm_otros_normatv.html)

Gheorghiade, M., Shah, A. N., Vaduganathan, M., Butler, J., Bonow, R. O., Rosano, G. M. C., Taylor, S., Kupfer, S., Misselwitz, F., Sharma, A., & Fonarow, G. C. (2013). Recognizing Hospitalized Heart Failure as an Entity and Developing New Therapies to Improve Outcomes. *Heart Failure Clinics*, 9(3), 285-290. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2013.05.002>

Heidenreich, P. A., Bozkurt, B., Aguilar, D., Allen, L. A., Byun, J. J., Colvin, M. M., Deswal, A., Drazner, M. H., Dunlay, S. M., Evers, L. R., Fang, J. C., Fedson, S. E., Fonarow, G. C., Hayek, S. S., Hernandez, A. F., Khazanie, P., Kittleson, M. M., Lee, C. S., Link, M. S., ... Yancy, C. W. (2022). 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(17), e263-e421. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012>

IQWiG. (2021). *Dapagliflozin (heart failure) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1*. [https://www.iqwig.de/download/a20-113\\_dapagliflozin\\_extract-of-dossier-assessment\\_v1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-113_dapagliflozin_extract-of-dossier-assessment_v1-1.pdf)

Kato, E. T., Silverman, M. G., Mosenzon, O., Zelniker, T. A., Cahn, A., Furtado, R. H. M., Kuder, J., Murphy, S. A., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Wilding, J. P. H., Bonaca, M. P., Ruff, C. T., Desai, A. S., Goto, S., Johansson, P. A., Gause-Nilsson, I., Johanson, P., ... Wiviott, S. D. (2019). Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*, 139(22), 2528-2536. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130>

Kosiborod, M. N., Jhund, P. S., Docherty, K. F., Diez, M., Petrie, M. C., Verma, S., Nicolau, J. C., Merkely, B., Kitakaze, M., DeMets, D. L., Inzucchi, S. E., Køber, L., Martinez, F. A., Ponikowski, P., Sabatine, M. S., Solomon, S. D., Bengtsson, O., Lindholm, D., Niklasson, A., ... McMurray, J. J. V. (2020). Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Circulation*, 141(2), 90-99. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138>

Lundh, A., Lexchin, J., Mintzes, B., Schroll, J. B., & Bero, L. (2017). Industry sponsorship and research outcome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, MR000033. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>

McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., ... ESC Scientific Document Group. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 42(36), 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

McDonald, M., Virani, S., Chan, M., Ducharme, A., Ezekowitz, J. A., Giannetti, N., Heckman, G. A., Howlett, J. G., Koshman, S. L., Lepage, S., Mielniczuk, L., Moe, G. W., O'Meara, E., Swiggum, E., Toma, M., Zieroth, S., Anderson, K., Bray, S. A., Clarke, B., ... Yip, A. M. C. (2021). CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Canadian Journal of Cardiology*, 37(4), 531-546. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.01.017>

McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., Ponikowski, P., Sabatine, M. S., Anand, I. S., Bøhlhávek, J., Böhm, M., Chiang, C.-E., Chopra, V. K., de Boer, R. A., Desai, A. S., Diez, M., Drozd, J., Dukát, A., Ge, J., ... DAPA-HF Trial Committees and Investigators. (2019). Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*, 381(21), 1995-2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>



MINSA. (2018). *Petitorio nacional único de medicamentos esenciales para el sector salud* (p. 108). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. [https://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/bitstream/handle/DIGEMID/149/PNUME\\_2018\\_Ed.pdf?sequence=3&isAllowed=y](https://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/bitstream/handle/DIGEMID/149/PNUME_2018_Ed.pdf?sequence=3&isAllowed=y)

NICE. (2021). *Dapagliflozin for treating chronic heart failure with reduced ejection fraction*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta679/resources/dapagliflozin-for-treating-chronic-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction-pdf-82609327985605>

Pariona, M., Segura Saldaña, P. A., Padilla Reyes, M., Reyes Villanes, J. S., Jáuregui Contreras, M., & Valenzuela-Rodríguez, G. (2017). Características clínico epidemiológicas de la insuficiencia cardíaca aguda en un hospital terciario de Lima, Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 34(4), 655-659. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.344.2890>

Quiñones, M. A., Greenberg, B. H., Kopelen, H. A., Koilpillai, C., Limacher, M. C., Shindler, D. M., Shelton, B. J., & Weiner, D. H. (2000). Echocardiographic predictors of clinical outcome in patients with left ventricular dysfunction enrolled in the SOLVD registry and trials: Significance of left ventricular hypertrophy\*\*\*\*A list of participating hospitals, central agencies and personnel appears in reference 26. *Journal of the American College of Cardiology*, 35(5), 1237-1244. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00511-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00511-8)

Russell, S. D., Saval, M. A., Robbins, J. L., Ellestad, M. H., Gottlieb, S. S., Handberg, E. M., Zhou, Y., & Chandler, B. (2009). New York Heart Association functional class predicts exercise parameters in the current era. *American heart journal*, 158(4 Suppl), S24-S30. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.07.017>

SMC. (2021). *Dapagliflozin 10mg film-coated tablets (Forxiga®)*. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5877/dapagliflozin-forxiga-final-march-2021-for-website.pdf>

Solomon, S. D., Dobson, J., Pocock, S., Skali, H., McMurray, J. J. V., Granger, C. B., Yusuf, S., Swedberg, K., Young, J. B., Michelson, E. L., Pfeffer, M. A., & Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators. (2007). Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 116(13), 1482-1487. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.696906>

SOLVD Investigators, Yusuf, S., Pitt, B., Davis, C. E., Hood, W. B., & Cohn, J. N. (1991). Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *The New England Journal of Medicine*, 325(5), 293-302. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250501>

Stewart, S., Jenkins, A., Buchan, S., McGuire, A., Capewell, S., & McMurray, J. J. V. (2002). The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *European Journal of Heart Failure*, 4(3), 361-371. [https://doi.org/10.1016/S1388-9842\(01\)00198-2](https://doi.org/10.1016/S1388-9842(01)00198-2)

## VIII. ANEXO

### ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir el esquema de dapagliflozina de 10 mg una vez al día, por vía oral, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos que deberán ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en en cada paciente específico (Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016):

<b>Diagnostico/ condición de salud</b>	Pacientes adultos con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (FEVI menor o igual a 40 %) y clase funcional NYHA II-IV a pesar de terapia médica tolerada.
<b>Grupo etario</b>	Adultos
<b>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</b>	12 meses
<b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento<sup>†</sup></b>	Se deben cumplir los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnóstico de insuficiencia cardiaca (IC) clase funcional NYHA II a IV, según especialista en cardiología.</li> <li>- Catalogado en IC de fracción de eyección reducida (FEVI menor o igual a 40%) según ecocardiograma de los últimos doce (12) meses.</li> <li>- Paciente debe encontrarse en terapia médica tolerada (TMT<sup>†</sup>), a dosis máxima tolerable por un tiempo de uno a tres meses.</li> </ul>
<b>Presentar la siguiente información debidamente documentada durante el seguimiento y al término de la administración del tratamiento<sup>‡</sup> con el Anexo N° 07</b>	Presentar la siguiente información cada 6 meses de iniciado el tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Función renal</li> <li>- Evaluación de capacidad funcional</li> <li>- Notificación de sospecha de efecto secundario o de reacción adversa registrada en el ESSI (pestaña de notificación de RAM*) y con resultado de la evaluación de causalidad como "definitivo" o "probable" por el Comité de Farmacovigilancia** del centro asistencial, de corresponder</li> <li>- Hospitalizaciones por cualquier causa, hospitalizaciones cardiovasculares, mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular, de corresponder.</li> </ul>
<b>Criterios para la suspensión del medicamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Negativa de uso por parte del paciente.</li> <li>- Informe de investigación de sospecha de reacción adversa del Comité de Farmacovigilancia correspondiente**</li> </ul>

**Nota:** El médico solicitante debe ser un médico cardiólogo de los establecimientos de salud, a partir del nivel III-1, con capacidad resolutoria acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

<sup>‡</sup>El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

<sup>†</sup>La TMT incluye el uso de diuréticos, betabloqueantes, inhibidores del sistema renina-angiotensina (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de receptores de angiotensina, o inhibidores de receptores de neprilisina-angiotensina), y antagonistas de los receptores de mineralocorticoides; a no ser que exista contraindicación o eventos adversos.

\*RAM: reacción adversa a medicamentos; \*\*Según lo establecido en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud" ([http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoytecnoc/RS\\_002-1ETS1-2019.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoytecnoc/RS_002-1ETS1-2019.pdf))



## IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

### ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Fecha de búsqueda: 14 de mayo de 2022		Resultado
#1	(Heart Failure[MeSH] OR Cardiac Failure[tiab] OR Heart Failure[tiab] OR Heart Decompensat*[tiab] OR Cardiac Decompensat*[tiab] OR Cardiac Decompensat*[tiab] OR Myocardial Failure[tiab] OR Myocardial Decompensat*[tiab] OR Cardiac Insufficiency[tiab] OR Heart Insufficiency[tiab]) AND (Dapagliflozin[Supplementary Concept] OR Farxiga[tiab] OR Forxiga[tiab] OR Dapagliflozin[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	156



Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Fecha de búsqueda: 14 de mayo de 2022		Resultado
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	10390
#2	(Cardiac NEAR/3 Failure):ti,ab,kw	1960
#3	(Heart NEAR/3 Failure):ti,ab,kw	33118
#4	(Heart NEAR/3 Decompensat*):ti,ab,kw	1226
#5	(Cardiac NEAR/3 Decompensat*):ti,ab,kw	126
#6	(Myocardial NEAR/3 Failure):ti,ab,kw	849
#7	(Myocardial NEAR/3 Decompensat*):ti,ab,kw	10
#8	(Cardiac NEAR/3 Insufficiency):ti,ab,kw	363
#9	(Heart NEAR/3 Insufficiency):ti,ab,kw	120
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	34211
#11	Farxiga:ti,ab,kw	5
#12	Forxiga:ti,ab,kw	97
#13	Dapagliflozin:ti,ab,kw	1441
#14	#11 OR #12 OR #13	1444
#15	#10 AND #14	311

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Fecha de búsqueda: 14 de mayo de 2022		Resultado
#1	Farxiga OR Forxiga OR Dapagliflozin [Words]	14