



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 013-DETS-IETSI-2024 EFICACIA Y SEGURIDAD DE EMPAGLIFLOZINA MÁS TERAPIA MÉDICA TOLERADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA SINTOMÁTICA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA (FEVI MAYOR O IGUAL A 50 %) O MODERADAMENTE REDUCIDA (FEVI ENTRE 41 % Y 49 %) 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° 97-IETSI-ESSALUD-2022

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Julio, 2024



EQUIPO REDACTOR

1. Maribel Marilu Castro Reyes – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Andrea Mercedes Rivera Santillan - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI – EsSalud.
4. Lucy Jesus Gendrau Castillo – directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
5. Karen Estefany Neira Cruzado – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
6. Diego Eduardo Azañedo Vilchez – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor 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 empagliflozina más terapia médica tolerada para el tratamiento de pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica sintomática con fracción de eyección preservada (FEVI mayor o igual a 50 %) o moderadamente reducida (FEVI entre 41 % y 49 %) y clase funcional NYHA II-IV a pesar de terapia médica tolerada. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 013-DETS-IETSI-2024. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2024.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco 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° 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad de empagliflozina más terapia médica tolerada para el tratamiento de pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica sintomática con fracción de eyección preservada (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] mayor o igual a 50 %) o moderadamente reducida (FEVI entre 41 % y 49 %) y clase funcional *New York Heart Association* (NYHA) II-IV a pesar de terapia médica tolerada.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, el médico Oscar Nelson Aguirre Zurita, especialista en cardiología del Instituto Nacional Cardiovascular “Carlos Alberto Peschiera Carrillo” – INCOR, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso por fuera del Petitorio Farmacológico de EsSalud del producto farmacéutico empagliflozina. Según el especialista, esta tecnología ofrecería al paciente un beneficio en términos de hospitalización, atenciones por emergencias, case funcional y calidad de vida.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevó a cabo una reunión técnica con el médico especialista en cardiología, Oscar Aguirre Zurita, además de los representantes del equipo técnico del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes adultos con insuficiencia cardiaca <u>crónica sintomática</u> y fracción de eyección preservada (FEVI mayor o igual a 50 %) o moderadamente reducida (FEVI entre 41 % y 49 %) y clase funcional NYHA ¹ II-IV a pesar de terapia médica tolerada ²
Intervención	Empagliflozina 10 mg/diario más terapia médica tolerada ²
Comparador	Terapia médica tolerada ²
Desenlace	Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca Mortalidad cardiovascular Calidad de vida ³

	Eventos adversos
	Sobrevida global

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

² Esquema tolerado por el paciente que puede incluir los siguientes medicamentos: diuréticos, betabloqueantes, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de receptores de angiotensina, y antagonistas de los receptores de mineralocorticoides; a no ser que exista contraindicación o eventos adversos.

³Incluyendo la mejoría en la clase funcional.

II. ASPECTOS GENERALES

La insuficiencia cardiaca (IC), es un desorden en el que el corazón no puede bombear sangre al cuerpo a un ritmo acorde a sus necesidades, o puede hacerlo solo a costa de altas presiones de llenado (Braunwald, 1992). La IC se caracteriza por síntomas como dificultad para respirar y fatiga, y signos de retención de líquidos, como presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares y edema de tobillo, que son causadas por la capacidad alterada del corazón de mantener un gasto cardiaco que satisfaga las necesidades metabólicas del cuerpo (Henning, 2020). La IC puede ser el resultado de cualquier trastorno estructural o funcional que afecte la capacidad del ventrículo para llenarse (diástole) o expulsar (sístole) sangre (Colucci & Borlaug, 2022). Así, la IC puede deberse a la disfunción del ventrículo izquierdo (VI), la cual se categoriza de acuerdo con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Cuando la FEVI es mayor o igual a 50 %, se denomina IC con fracción de eyección preservada (FEp) y cuando la FEVI se encuentra entre el 41 % y 49 % se denomina IC con fracción de eyección moderadamente¹ reducida (FEmr) (Hajouli & Ludhwani, 2022).

La IC con FEp representa más del 50 % de los casos de IC y se diagnóstica por la presencia de signos y/o síntomas de IC, función sistólica del VI preservada, con una FE mayor o igual al 50 % y un volumen diastólico final menor de 97 ml/m² con evidencia de disfunción diastólica del VI (Paulus et al., 2007). Por otro lado, la IC con FEmr representa del 10 % a 24 % de los casos de IC (Chioncel et al., 2017; Hsu et al., 2017; Nauta et al., 2017; Rastogi et al., 2017). Los pacientes con IC con FEmr son más similares a los pacientes con IC con FE reducida que a los pacientes con IC con FEp (Chioncel et al., 2017; Hsu et al., 2017; Nauta et al., 2017; Rastogi et al., 2017). El diagnóstico de la IC con FEmr se basa en la presencia de una FE de 41 % a 49 % y de síntomas y signos de la IC (McDonagh et al., 2021).

Entre los factores de pronóstico en pacientes con IC se encuentran: la FEVI, mientras más baja peor será la pronóstico; y el estado funcional de los pacientes según el sistema *New*

¹ En inglés "mildly reduced". Para fines del presente dictamen el término "mildly" se traducirá como "moderadamente".

York Heart Association (NYHA), cuyos valores más altos representan una peor prognosis (Hajouli & Ludhwani, 2022). El sistema NYHA, clasifica a los pacientes en cuatro clases (I, II, III o IV), 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 supervivencia del paciente (CONSENSUS Trial Study Group, 1987; SOLVD Investigators et al., 1991). Las clases del sistema NYHA son: I, no limitación de la actividad física, actividad física ordinaria que no causa síntomas de IC; II, ligera limitación de la actividad física, en reposo es confortable, pero la actividad física ordinaria (i.e. subir más de dos pisos, correr o caminar de prisa en plano) resulta en síntomas de la IC; III, marcada limitación de la actividad física, en reposo es confortable, pero una menor actividad física ordinaria (i.e. caminar a paso normal en plano, vestirse) causa síntomas de IC; IV, no puede realizar ninguna actividad física sin síntomas de IC, o presenta síntomas de la IC en reposo (Russell et al., 2009; Urrutia de Diego et al., 2011).

El objetivo terapéutico en personas con IC con FE_p es disminuir los síntomas de la IC, incrementar el estado funcional y reducir el riesgo de hospitalización (Borlaug & Colucci, 2023). Por otro lado, el objetivo terapéutico en pacientes con IC con FE_{mr} es disminuir los síntomas, reducir el riesgo de mortalidad o de hospitalización y prevenir la reducción de la FEVI o promover la mejora de la FEVI (Borlaug, 2023). En general, la terapia farmacológica de los pacientes con IC puede incluir el uso de diuréticos, un inhibidor del sistema renina-angiotensina², 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-glucosa dos (SGLT2, por sus siglas en inglés), como empagliflozina o dapagliflozina (Borlaug, 2023; Borlaug & Colucci, 2023). Es importante mencionar que, actualmente en EsSalud dapagliflozina se encuentra disponible para uso por fuera del Petitorio Farmacológico para pacientes adultos con IC con FEVI menor o igual a 40 % y NYHA II-IV a pesar de terapia médica tolerada, población que difiere a la evaluada en el presente dictamen.³

Empagliflozina (JARDIANCE[®]) es un inhibidor de la SGLT2 (iSGLT2), que reduce la reabsorción de sodio e incrementa el transporte de sodio al túbulo distal (FDA, 2023). Esto puede influir en varias funciones fisiológicas que incluyen, entre otras, el incremento de la retroalimentación tubuloglomerular y la reducción de la presión intraglomerular, la

² Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACEi), antagonistas de receptores de angiotensina (ARB), o inhibidores de receptores de neprilisina-angiotensina (ARNi). (FDA, 2023)

³ Mediante el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°049-DETS-IETSI-2022.

disminución de carga previa y posterior del corazón y la regulación negativa de la actividad simpática (FDA, 2023). Empagliflozina se presenta en forma de tabletas de 10 mg y en pacientes con IC la dosis recomendada es de una tableta de 10 mg diaria (EMA, 2024).

En relación con las autorizaciones de comercialización de empagliflozina, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó empagliflozina el 25 de febrero del 2022 para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por IC en adultos con IC (FDA, 2023). De igual forma, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) el 07 de marzo del 2022 dio la autorización de comercialización de empagliflozina para el tratamiento de pacientes adultos con IC crónica sintomática (EMA, 2024). De esta manera, las indicaciones aprobadas por la FDA y EMA no se limitan a la categoría de FEVI de los pacientes.

En el Perú, la empagliflozina 10 mg cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo la denominación de Jardiance®, FOREM® y EMPAGLAD® descritos en la Tabla 2. Empagliflozina se encuentra aprobada por DIGEMID para el tratamiento de pacientes adultos con IC crónica sintomática (DIGEMID, 2023). Empagliflozina 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 empagliflozina en el Perú

Nombre	Registro sanitario	Titular del registro	Presentación	Costo unitario*	Costo anual del tratamiento†
Jardiance® 10 mg	EE00878†	BOEHRINGER R INGELHEIM PERU S.A.C	Comprimido recubierto	No disponible	No disponible
Jardiance® 10 mg	EE10490‡	BOEHRINGER R INGELHEIM PERU S.A.C	Comprimido recubierto	6.70	S/. 2445.5
Foremp® 10 mg	EE11551	MSN LABS PERU S.A.C	Comprimido recubierto	No disponible	No disponible
EMPAGLAD® 10 mg	EE12662	SEVEN PHARMA S.A.C.	Tableta recubierta	No disponible	No disponible

† Procedente de Alemania

‡ Procedente de México

* Obtenido del Observatorio de precios de DIGEMID (<http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>). Fecha de acceso: 07 julio del 2024.

† 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, 2023).

En EsSalud, los pacientes con IC con FE_p o IC con FE_{mr} 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 empagliflozina a la terapia médica tolerada podría ofrecer un beneficio para los pacientes con IC crónica sintomática y fracción de eyección preservada o moderadamente reducida que no responden a la 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 Google, las páginas web pertenecientes a grupos internacionales y nacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica y sociedades especializadas en cardiología, 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), Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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 Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), *Canadian Medical Association* (CMA), *American College of Physicians* (ACP): *Clinical Practice Guidelines*, *American Heart Association* (AHA), *European Society of Cardiology* (ESC), *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* (GIN) 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.

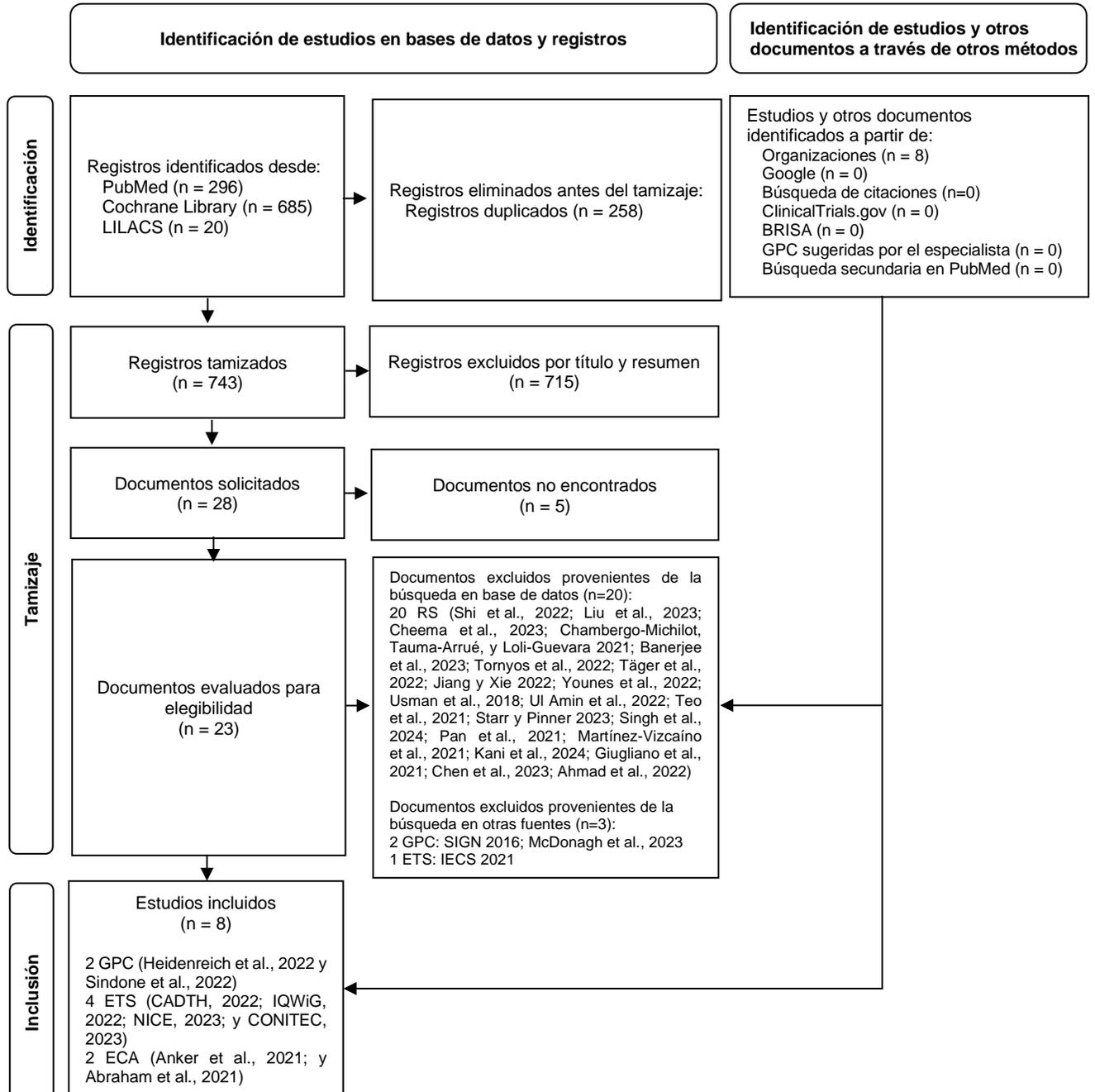
Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para una revisión manual por título y resumen. La selección de documentos se llevó a cabo en dos fases, primero dos evaluadores de manera independiente revisaron los títulos y resúmenes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

El análisis crítico de los documentos incluidos en el presente dictamen se realizó con los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II)* para las GPC, y los siguientes instrumentos: *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR-2)* para las RS, *Risk of Bias (RoB) de Cochrane* para los ECA y *Risk of Bias in Non-randomized Studies- of interventions (ROBINS-I)* para los estudios no aleatorizados. Además, se evaluaron las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

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; CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; IQWiG: *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; CONITEC: *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde*; SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*; 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 dos GPC elaboradas por *The American Heart Association (AHA)*, *The American College of Cardiology (ACC)* y *The Heart Failure Society of America (HFSA)* (Heidenreich, Bozkurt, et al., 2022) y por Sindone et al. (Sindone et al., 2022). Además, se incluyeron cuatro ETS elaboradas por la CADTH (CADTH, 2022), el IQWiG (IQWiG, 2022), el NICE (NICE, 2023) y el CONITEC (CONITEC, 2023). Finalmente, se incluyeron dos ECA de fase III, EMPEROR-Preserved (Anker et al., 2021) y EMPERIAL-Preserved (Abraham et al., 2021), que compararon el uso de empagliflozina versus placebo, en adición a la terapia médica tolerada, en pacientes con IC y FEVI > 40 %. 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 AHA/ACC/HFSA y de Sindone et al. coinciden en recomendar el uso de un iSGLT2 (i.e. empagliflozina) en pacientes con IC con FE_p o FE_{mr} en adición a la terapia médica tolerada. Respecto a la terapia médica tolerada en pacientes con IC con FE_p, la GPC de la AHA/ACC/HFSA muestra que el iSGLT2 puede iniciarse junto con diuréticos, inhibidores de receptores de neprilisina-angiotensina, MRA, y ARB, señalando que estos tres últimos tienen un mayor beneficio para pacientes con FE cercana al 50 %. Por otro lado, para los pacientes con IC con FE_{mr}, la AHA/ACC/HFSA recomienda empagliflozina en pacientes que se encuentran en tratamiento con diuréticos, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de receptores de angiotensina o inhibidores de receptores de neprilisina-angiotensina, MRA y BB. La GPC de Sindone et al., no detalla los medicamentos que componen la terapia médica tolerada. La GPC de Sindone et al. calificó su recomendación con el más alto nivel de recomendación (fuerte); mientras que, la AHA/ACC/HFSA la calificó de nivel moderada. Ambas GPC de Sindone et al. y de la AHA/ACC/HFSA consideraron la evidencia de calidad moderada (Sindone et al.: nivel de recomendación fuerte⁴ y nivel de evidencia moderada⁵, AHA/ACC/HFSA: nivel de recomendación 2a⁶ y nivel de evidencia: B-R⁷). Del total de estudios analizados por las GPC, solo el ECA EMPEROR-PRESERVED, ensayo clínico pivotal de empagliflozina y que forma parte de la evidencia del presente dictamen, evaluó el efecto de empagliflozina más la terapia médica tolerada en comparación con placebo (Anker et al., 2021).

El análisis de la calidad metodológica de las GPC revela limitaciones que afectan la confianza en sus recomendaciones. A diferencia de la GPC de la AHA/ACC/HFSA, en la

⁴ Cuando los efectos deseables de la intervención sobrepasan los efectos indeseables

⁵ Cuando se tiene moderada confianza en el efecto estimado: El verdadero efecto es probable que este cerca al efecto estimado, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

⁶ Moderada, beneficio es mayor que el riesgo.

⁷ Evidencia de calidad moderada proveniente de uno o más ECA.

GPC de Sindone et al. no se detalla la estrategia empleada para la búsqueda de la evidencia. Asimismo, en la guía Sindone et al. no se explican con claridad los criterios para seleccionar la evidencia. En la guía de Sindone et al. todos los autores (10/10) reportaron haber recibido algún beneficio de la empresa Boehringer Ingelheim, fabricante de empagliflozina, sugiriendo potenciales conflictos de interés. Por su parte, 2/25 de los autores de la guía de AHA/ACC/HFSA, reportaron lo mismo. Ninguna de las dos GPC, indica que medidas se tomaron para mitigar la influencia de los conflictos de interés. Adicionalmente, a diferencia de la guía de la AHA/ACC/HFSA, la guía de Sindone et al. fue revisada por expertos externos antes de ser publicada, que corroboraron la pertinencia de las recomendaciones, lo cual puede reducir en parte el riesgo de sesgo introducido por los potenciales conflictos de interés.

En la ETS del NICE, publicada en noviembre del 2023, se recomienda empagliflozina como una opción de tratamiento de adultos con IC crónica sintomática con FE_p o FE_{mr}. No obstante, también recomienda que, en caso existan varios tratamientos adecuados para el paciente, incluido empagliflozina, se utilice el menos costoso; teniendo en cuenta los costos de administración, dosis, precio por dosis y acuerdos comerciales. Adicionalmente, el NICE señala que la IC con FE_p o FE_{mr} generalmente se trata con el cuidado estándar (diuréticos de asa y el tratamiento para las otras condiciones que pueda tener la persona). La recomendación del NICE se sustentó en el ECA EMPEROR-PRESERVED, que forma parte de la evidencia del presente dictamen. El equipo del NICE valoró que la empagliflozina más el cuidado estándar redujo el riesgo combinado de morir por evento cardiovascular o la probabilidad de una primera hospitalización por IC comparado con placebo más el cuidado estándar; además, redujo el riesgo de hospitalizaciones por IC, redujo la tasa de decaimiento de la tasa de filtración glomerular estimada y mejoró la calidad de vida medida con el *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*⁸ *Clinical Summary Score*⁹ (KCCQ-CSS) a las 52 semanas. Asimismo, el NICE tomó en consideración que empagliflozina parece reducir la mortalidad cardiovascular y el riesgo del desenlace renal compuesto¹⁰; pero,

⁸ 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-CSS), total de síntomas (KCCQ-TSS) y general (KCCQ-OSS). 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.

⁹ El KCCQ-CSS deriva de los dominios de síntomas y función física del KCCQ.

¹⁰ Diálisis crónica, trasplante renal, reducción sostenida de la tasa de filtración glomerular estimada $\geq 40\%$, desde el basal, o tasa de filtración glomerular estimada sostenida < 15 ml/min/1.73 m² para pacientes con tasa de filtración glomerular estimada basal ≥ 30 ml/min/1.73 m², o TFGe sostenida < 10 ml/min/1.73 m² para pacientes con tasa de filtración glomerular estimada basal de < 30 ml/min/1.73 m².

advierte que estos últimos resultados deben ser interpretados con precaución ya que no fueron estadísticamente significativos. El NICE también consideró los resultados de un análisis post hoc del ECA EMPEROR-PRESERVED, que mostró que los beneficios cardiovasculares y renales de empagliflozina fueron consistentes entre diferentes subgrupos, de acuerdo con la edad, uso o no uso de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de receptores de angiotensina o inhibidores de receptores de neprilisina-angiotensina, clase de NYHA, sexo, diabetes, función renal, entre otros (NICE, 2022).

En el análisis del ECA EMPEROR-PRESERVED, el NICE consideró que este ECA tenía relevancia en la práctica clínica del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido y tenía buena validez externa, debido a que analizó pacientes de ocho ciudades diferentes de ese país que se encontraban recibiendo terapia usual para IC con FE > 40 %. Además de la evidencia proveniente del ECA EMPEROR-PRESERVED, y tomando en cuenta que dapagliflozina (otro iSGLT2) se encuentra aprobado en Reino Unido para el tratamiento de la IC con FEmr o FE_r, el NICE valoró que la efectividad clínica y el efecto en la calidad de vida de empagliflozina versus dapagliflozina sería similar, basados en los resultados de una comparación indirecta entre los ECA EMPEROR-PRESERVED y DELIVER¹¹, y que ambos iSGLT2 tienen similar costo (Vaduganathan et al., 2022). Además, indica que, empagliflozina al trabajar de manera similar que dapagliflozina, podría ser ofrecido a la misma población. En relación con el ECA EMPIRIAL-PRESERVED, ECA que también forma parte de la evidencia del presente dictamen, el NICE indicó que no fue considerado como evidencia para la evaluación de empagliflozina, porque el desenlace primario de prueba distancia de caminata de 6 minutos (PDC6M) no era relevante para la toma de decisión, y el desenlace secundario de la calidad de vida, que fue medido usando desenlaces reportados por los pacientes (PROS, por sus siglas en inglés), no es considerado apropiado por NICE para estimar la efectividad clínica ni para realizar la evaluación económica.

Por otro lado, el IQWiG evaluó el uso de empagliflozina en comparación con la terapia médica tolerada en pacientes con IC crónica sintomática con FE_p (FEVI > 40 %); definición que incluye a pacientes con IC con FEmr (FE de 41 a 49 %) y FE_p (FE mayor o igual a 50 %). Esta ETS, publicada en marzo del 2022, no emite una recomendación; pero concluye que, debido a la no certeza sobre la implementación de la terapia comparativa apropiada¹², solo existen indicios de un beneficio adicional no cuantificable con el uso de empagliflozina

¹¹ Registro en ClinicalTrials.gov: NCT03619213

¹² Definida como la terapia estándar optimizada para el tratamiento de las comorbilidades, como hipertensión, arritmias cardíacas, enfermedades coronarias cardíacas, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, así como de síntomas concomitantes.

para las subpoblaciones de pacientes con IC con FEp (FEVI > 40 %): sin diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y sin enfermedad renal crónica (ERC), sin DMT2 y con ERC, y con DMT2 y con ERC. El IQWiG solo analizó los resultados del ECA EMPEROR-PRESERVED y lo consideró como un ECA con bajo nivel de sesgo. Del total de desenlaces analizados en el ECA EMPEROR-PRESERVED, el IQWiG tomó en consideración la mortalidad por cualquier causa, hospitalización por IC, infarto de miocardio, derrame cerebral, calidad de vida (mejora de 15 puntos o más en cuestionario European Quality of Life-5 Dimensions en escala análoga visual [EQ-5D VAS])¹³ y en el cuestionario *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score Overall Summary Score*¹⁴ [KCCQ-OSS]), eventos adverso serios (EAS), discontinuación por eventos adversos (EA), infección del tracto urinario, trastornos del sistema reproductor y mamario, cetoacidosis diabética, otros EA. El IQWiG no valoró el desenlace compuesto primario del ECA EMPEROR -PRESERVED, debido a que no se incluyeron en la definición infartos de miocardio y los derrames cerebrales no fatales. De los desenlaces analizados, el IQWiG consideró que la evidencia sugiere un beneficio adicional y/o un menor daño con empagliflozina más terapia estándar optimizada, en comparación con placebo más terapia estándar optimizada, en los desenlaces de hospitalización por IC, EAS, e infección del tracto urinario.

En la evaluación del ECA EMPEROR-PRESERVED, el IQWiG identificó limitaciones en relación con la generalización de los resultados. El IQWiG considera que, para pacientes con IC con FEp no existen terapias efectivas específicas; por lo que el tratamiento para las comorbilidades es de particular importancia. Tomando esto en consideración, el IQWiG indica que la población del ECA EMPEROR-PRESERVED es heterogénea en relación con las comorbilidades, lo que causó que, la terapia comparativa apropiada fuera diferente para cada una de las subpoblaciones. El IQWiG identificó cuatro subpoblaciones en el ECA EMPEROR-PRESERVED, de acuerdo con las comorbilidades: 1) sin DMT2 ni ERC, 2) sin DMT2 con ERC, 3) con DMT2 y con ERC, y 4) con DMT2 y sin ERC. El IQWiG señala que, si bien los autores del ECA describen los medicamentos que recibían para la IC, no describen el tratamiento que recibieron para las comorbilidades. Así, el IQWiG determinó que la terapia comparativa apropiada solo estaba adecuadamente implementada para los pacientes de la subpoblación 1; sin embargo, para las subpoblaciones 2 y 3 no está claro, por la incertidumbre sobre el uso de iSGLT2 en el tratamiento de la ERC; y que para la subpoblación 4 no se puede establecer el beneficio adicional, debido a que la terapia comparativa apropiada no fue implementada para esta subpoblación. Adicionalmente, el

¹³ 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.

¹⁴ El KCCQ-OSS se deriva del puntaje total de los dominios de síntomas, función física, calidad de vida, y función social del KCCQ.

IQWiG observó que dentro de los criterios de inclusión del ECA, se establecieron valores elevados de péptido natriurético de tipo b N-terminal pro (NT-proBNT > 300 pg/ml para pacientes sin fibrilación atrial o *atrial flutter* y de > 900 pg/ml para pacientes con fibrilación atrial o *atrial flutter*), los cuales difieren con el punto de corte establecido en la guía nacional de cuidado de Alemania (NT-proBNT > 125 pg/mL). El IQWiG estableció que hay indicios de beneficio añadido no cuantificable en la hospitalización por IC, eventos adversos serios (EAS) y eventos adversos (EA) específicos en las subpoblaciones 1, 2 y 3; mientras que, el beneficio añadido no ha sido probado en la subpoblación 4. Debido a estas limitaciones, el IQWiG señala que, el balance riesgo/beneficio está sujeto a una alta incertidumbre y que los efectos observados no se pueden cuantificar porque los tamaños de las subpoblaciones, de acuerdo con las comorbilidades, no son claros.

Por su parte, la CADTH recomienda el reembolso de empagliflozina para el tratamiento de IC crónica como un adjunto a la terapia estándar (BB, Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de receptores de angiotensina, y MRA), siempre que se cumplan con las siguientes condiciones: 1) los pacientes deben tener 18 años o más con IC, sin importar la FE; 2) los pacientes deben ser clasificados como clase NYHA II o III; 3) empagliflozina debe ser prescrita como un adjunto a la terapia de cuidado estándar; 4) el costo de empagliflozina no debe exceder el costo del programa de medicamentos de dapagliflozina para la IC crónica, y 5) se debe considerar la viabilidad de la adopción de empagliflozina más el cuidado estándar. La CADTH basó su recomendación en los ECA EMPEROR-REDUCED y EMPEROR-PRESERVED. Adicionalmente, la CADTH indica que, no incluyó los ECA EMPIERIAL-Reduced y EMPIERIAL-Preserved, debido a que el desenlace de interés, KCCQ, fue considerado exploratorio; porque los autores de ambos ECA señalan que, en caso no se encuentren diferencias estadísticamente significativas en el análisis del desenlace primario, el análisis de los desenlaces secundarios claves será considerado exploratorio. La CADTH tomó en consideración que ambos ECA, EMPEROR-REDUCED y EMPEROR-PRESERVED, mostraron que el uso de empagliflozina resultó en una reducción estadísticamente significativa y clínicamente importante del riesgo de muerte por evento cardiovascular u hospitalización por IC, el riesgo de hospitalización recurrente por IC fue significativamente menor en el grupo de empagliflozina en comparación con placebo, así también la tasa anual de reducción de la tasa de filtración glomerular estimada fue significativamente más lenta en el grupo de empagliflozina.

Entre las limitaciones de los ECA EMPEROR-REDUCED y EMPEROR-PRESERVED, la CADTH señala que, a pesar de que, los resultados del KCCQ-OSS y KCCQ-TSS fueron favorables para empagliflozina en comparación con placebo, estos resultados solo pueden considerarse evidencia de soporte, ya que el desenlace no formó parte de la *hierarchical*

*test sequence*¹⁵, hubo una alta tasa de deserción al final del periodo de seguimiento, y muchos participantes no completaron los cuestionarios basales o del seguimiento. Por otro lado, ambos ECA analizaron pacientes con valores altos de NT-proBNP; sin embargo, los expertos clínicos resaltaron que las pruebas de NT-proBNP no están ampliamente disponibles en Canadá; lo que dificultaría la implementación de este criterio de selección en la práctica clínica. En ambos ECA, aproximadamente el 48 % de los pacientes en la fase de selección no cumplieron con los altos niveles de NT-proBNP establecidos en los criterios de inclusión del ECA, se consideraron más hombres que mujeres y pacientes más jóvenes en comparación con el promedio de edad de 75 años en el mundo real. La duración promedio de los ECA EMPEROR-REDUCED y EMPEROR-PRESERVED fue de 1.31 años y 2.15 años, respectivamente; por lo que, la eficacia y seguridad en el largo plazo de los pacientes con IC crónica es incierta.

El CONITEC recomienda la no incorporación de empagliflozina para el tratamiento de pacientes adultos con IC con FE_p o FE_{mr} (FEV > 40 %) y clases funcionales NYHA II y III, adicional al tratamiento estándar (diuréticos, inhibidores asociados al sistema renina-angiotensina, BB, MRA, antiplaquetarios, anticoagulantes, estatinas, y glucósidos cardiacos, en monoterapia o en cualquier combinación). El CONITEC valoró los resultados del ECA EMPEROR-PRESERVED que mostraron que empagliflozina redujo en 21 % el riesgo de muerte por evento cardiovascular u hospitalización por IC (desenlace primario compuesto), redujo también el número total de hospitalizaciones por IC, ambos desenlaces con certeza alta; la tasa de reducción de tasa de filtración glomerular estimada fue más lenta en el grupo de empagliflozina, con diferencias estadísticamente significativas para estos desenlaces. Además, el CONITEC tomó en consideración que empagliflozina mostró un perfil de tolerabilidad bueno.

El CONITEC señala que, en la evaluación económica, empagliflozina resultó en un aumento de efectividad del tratamiento, con ganancias en los años de vida ajustados por calidad (AVAC) y reducción de hospitalizaciones por IC, comparado con la terapia estándar. El impacto presupuestario incremental era proporcional al tamaño de la población potencialmente beneficiada con el tratamiento y osciló entre R\$ 12,5 millones en el primer año y R\$ 70,7 millones al final de cinco años. No obstante, señalan que en los modelos económicos evaluados no se consideraron los impuestos, lo que puede aumentar los valores entre aproximadamente un 18 % y un 30 %. Adicionalmente, el CONITEC indica que, considerando la eficacia y seguridad que representa empagliflozina, la ganancia de AVAC y las hospitalizaciones evitadas, existe una sólida base clínico-farmacológica para aceptar empagliflozina. A pesar de estos resultados, el CONITEC no recomendó la

¹⁵ 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.

incorporación de empagliflozina en Brasil, debido a la incertidumbre sobre aspectos de la evaluación económica y el impacto presupuestario, generado por la no consideración de los impuestos en los modelos presentados por el solicitante. Es relevante mencionar que, las evaluaciones económicas y presupuestales son dependientes del contexto de cada país, por lo que no pueden ser extrapolables al contexto sanitario peruano.

El ECA de fase III EMPEROR-PRESERVED¹⁶, multicéntrico, doble ciego y pivotal de empagliflozina, evaluó a 5988 pacientes adultos (edad \geq 18 años) con IC FEVI $>$ 40 %, clase funcional NYHA II - IV. Adicionalmente, los pacientes debían tener niveles elevados de NT-proBNP¹⁷, evidencia de cambios estructurales en el corazón en ecocardiografía o una hospitalización documentada por IC dentro de los últimos 12 meses previos a la visita 1, y las dosis de los diuréticos orales debían haberse mantenido estables por una semana antes de la aleatorización. El estudio fue financiado por Boehringer Ingelheim and Eli Lilly, el primero fabricante de empagliflozina. El desenlace primario del ECA fue un desenlace compuesto, que incluyó muerte por evento cardiovascular u hospitalización por IC (tomando en cuenta la primera hospitalización), analizado como el tiempo transcurrido hasta el evento que ocurra primero. Dentro de los desenlaces secundarios se analizaron el total de hospitalizaciones por IC (primera y recurrente; desenlace secundario clave), tiempo a la primera hospitalización por IC, tiempo a la muerte por evento cardiovascular, tiempo a la muerte por cualquier causa, cambio desde el basal en el KCCQ-CSS a la semana 52 y la ocurrencia de hospitalización por cualquier causa (primera y recurrente). También se analizó el reporte de EA, EAS y discontinuación por EA. De estos desenlaces, los que ayudarían a responder a la pregunta PICO objeto del dictamen, serían: muerte por cualquier causa, muerte por evento cardiovascular, hospitalización por IC, calidad de vida evaluada con la herramienta KCCQ y la incidencia de EA y EAS. Adicionalmente, entre los desenlaces exploratorios de este ECA, se evaluó la calidad de vida con la herramienta EQ-5D VAS, desenlace que también ayudaría a responder a la pregunta PICO. Asimismo, se consideraron los resultados del análisis por subgrupo de acuerdo con la FE basal de los pacientes.

Sobre el cálculo del tamaño de muestra del ECA EMPEROR-PRESERVED, los autores estimaron que al menos 4126 sujetos debían ser enrolados y tratados para detectar un hazard ratio (HR) de 0.8 para el desenlace primario a un nivel de alfa de 0.05, asumiendo una tasa de evento anual del 10 % en el grupo placebo, un periodo de reclutamiento de 18 meses y un seguimiento de 20 meses. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir la empagliflozina (n = 2997) o placebo (n = 2991), 10 mg por día, en adición a la terapia usual para IC. El análisis de eficacia primario del ECA EMPEROR-PRESERVED, se realizó

¹⁶ Registro en ClinicalTrials.gov: NCT03057951

¹⁷ $>$ 300 pg/ml en pacientes sin fibrilación atrial y $>$ 900 pg/ml en pacientes con fibrilación atrial.

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 los pacientes tratados con al menos una dosis de la intervención de estudio. El Comité de Monitoreo de Datos (CMD) del ECA EMPEROR-PRESERVED realizó un análisis interino no ciego, cuando aproximadamente el 60 % de los eventos del desenlace primario ocurrió; basados en los resultados de este análisis interino, el CMD no recomendó la finalización anticipada del estudio. Adicionalmente, en la publicación del protocolo, se señala que controlaron la inflación del error tipo I, corrigiendo el nivel de significancia (alfa) a 0.0497 por el análisis interino; y empleando el método de *hierarchical test sequence* para el análisis de los desenlaces primarios y secundarios claves (Anker et al., 2021). En el análisis de la calidad evaluada con KCCQ se empleó el método de imputación múltiple para el manejo de los datos perdidos.

Dentro de las características basales de los participantes del ECA EMPEROR-PRESERVED, se observa que en el grupo de empagliflozina y placebo, el promedio y la desviación estándar (DE) de la edad fue de 71.8 ± 9.3 y 71.9 ± 9.6 , el 44.6 % (1338/2997) y el 44.7 % (1338/2991) fueron de sexo femenino, respectivamente. En relación con la clase funcional NYHA, el 81.1 % (2432/2997) y 81.9 % (2451/2991) de los pacientes tuvo clase II, el 18.4 % (552/2997) y el 17.8 % (531/2991) tuvo clase III, y el 0.3 % (10/2997) y 0.3 % (8/2991) tuvo clase IV en el grupo de empagliflozina y placebo, respectivamente. Además, el 33.2 % (995/2997) y el 33.0 % (988/2991) tuvo una FE < 50 %, el 34.3 % (1028/2997) y el 34.4 % (1030/2991) tuvo una FE \geq 50 % a < 60, y el 32.50 % (974/2997) y el 32.5 % (973/2991) tuvo una FE \geq 60, en el grupo de empagliflozina y placebo, respectivamente.

Los resultados del análisis final del ECA EMPEROR-PRESERVED mostraron que, luego de una mediana de seguimiento de 26.2 meses para el desenlace primario, los resultados fueron favorables con el uso de la empagliflozina, en comparación con el placebo. Así, la incidencia del desenlace primario compuesto de muerte por evento cardiovascular u hospitalización por IC fue menor en el grupo de empagliflozina (13.8 % [415/2997] vs. 17.1 % [511/2991]; 6.9 vs. 8.7 eventos por 100 pacientes/año; HR: 0.79; IC 95 %: 0.69 a 0.90; $p < 0.001$). No obstante, al analizar cada uno de los componentes del desenlace primario, si bien empagliflozina redujo la incidencia de hospitalizaciones por IC (8.6 % [259/2997] vs. 11.8 % [352/2991]; HR: 0.71; IC 95 %: 0.60 a 0.83; $p = 0.0009$); la incidencia de muertes por evento cardiovascular fue similar entre los grupos de empagliflozina y placebo (7.3 % [219/2997] vs. 8.2 % [244/2991]; HR: 0.91; IC 95 %: 0.76 a 1.09; no se indica valor p). Respecto a los desenlaces secundarios de interés para el presente dictamen, se observó que en el grupo de empagliflozina el número total de hospitalizaciones (incluyendo hospitalizaciones recurrentes) por IC fue menor en comparación con placebo (407 vs. 541; HR: 0.73; IC 95 %: 0.61 a 0.88; $p < 0.001$). No se observaron diferencias en la incidencia de muertes por cualquier causa (14.1 % [422/2997] vs. 14.3 % [427/2991]; HR: 1.00;

IC 95 %: 0.87 a 1.15; $p = 0.098$) entre el grupo de empagliflozina y placebo. Adicionalmente, los autores evaluaron el desenlace primario compuesto de muerte por evento cardiovascular u hospitalización por IC en los subgrupos de pacientes con FE < 50 %, $\geq 50\%$ a < 60 %, y $\geq 60\%$. Los resultados de este análisis por subgrupos preespecificado en el protocolo mostraron que la empagliflozina podría reducir la incidencia de muerte por evento cardiovascular u hospitalización por IC en el grupo con FE < 50 % (14.6 % [145/995] vs. 19.5 % [193/988]; HR: 0.71; IC 95 %: 0.57 a 0.88; no se reporta valor p), y en el grupo con $\geq 50\%$ a < 60 % (13.4 % [138/1028] vs. 16.8 % [173/1030]; HR: 0.80; IC 95 %: 0.64 a 0.99; no se reporta valor p), en comparación con placebo. En contraste, en el grupo con FE $\geq 60\%$ la incidencia de muerte por evento cardiovascular u hospitalización por IC fue similar entre los grupos de empagliflozina y placebo (13.6 % [132/974] vs. 14.9 % [145/973]; HR: 0.87; IC 95 %: 0.69 a 1.10; no se reporta valor p).

En relación con los desenlaces de calidad de vida, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio en el KCCQ-CSS desde el basal hasta la semana 52 de seguimiento (4.51 ± 0.31 [$n = 2333$] versus 3.18 ± 0.31 [$n = 2335$]; diferencia 1.32; IC 95 %: 0.45 a 2.19; p nominal = 0.0028), el cambio en el KCCQ-OSS¹⁸ (5.03 ± 0.30 versus 3.66 ± 0.31 ; diferencia 1.37; IC 95 %: 0.52 a 2.21; p nominal = 0.0015), y en el cambio en el KCCQ-TSS¹⁹ (5.89 ± 0.34 versus 3.95 ± 0.34 ; diferencia 1.94; IC 95 %: 1.01 a 2.88; p nominal < 0.0001). Adicionalmente, se observa que los pacientes del grupo de empagliflozina podrían tener una mayor probabilidad de alcanzar una mejora 5 o más puntos en el KCCQ-CSS (OR: 1.19 IC 95 %: 1.07 a 1.33; valor p no reportado), de 10 o más puntos en el KCCQ-CSS (OR: 1.14 IC 95 %: 1.02 a 1.27; valor p no reportado), de 5 o más puntos en el KCCQ-TSS (OR: 1.20 IC 95 %: 1.07 a 1.33; valor p no reportado), de 10 o más puntos en el KCCQ-TSS (OR: 1.18 IC 95 %: 1.06 a 1.32; valor p no reportado), de 15 o más puntos en el KCCQ-TSS (OR: 1.22 IC 95 %: 1.09 a 1.35; valor p no reportado) de 5 o más puntos en el KCCQ-OSS (OR: 1.16 IC 95 %: 1.04 a 1.29; valor p no reportado), de 15 o más puntos en el KCCQ-OSS (OR: 1.22 IC 95 %: 1.06 a 1.31; valor p no reportado) (Butler et al., 2022).; sin embargo, no se ha establecido la diferencia mínima clínicamente importante para estos puntajes en pacientes con IC y FE_p o FE_{mr}. No se observaron diferencias en el número de pacientes que alcanzaron una mejora de 10 o más puntos en el KCCQ-OSS (OR: 1.10 IC 95 %: 0.98 a 1.22; valor p no reportado), ni en los que alcanzaron una mejora de 15 o más puntos en el KCCQ-CSS (OR: 1.07 IC 95 %: 0.96 a 1.20; valor p no reportado); estos resultados corresponden a un análisis post hoc del ECA EMPEROR-PRESERVED (Butler et al., 2022). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes con una mejora de 15 puntos

¹⁸ Información disponible en el reporte de Cost Comparison Appraisal de NICE

¹⁹ Información disponible en el reporte de Cost Comparison Appraisal de NICE

o más en el EQ-5D VAS (23.1 % (688/2886) vs. 21.1 % (604/2868); RR: 1.05; IC 95 %: 0.96 a 1.15; $p = 0.270$)²⁰.

Sobre el análisis de calidad de vida, se debe señalar 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. Al respecto, si bien no se ha establecido la diferencia mínima clínicamente importante para los puntajes de KCCQ-CSS, KCCQ-TSS y KCCQ-OSS en pacientes con IC y FE_{mr} o FE_p (población objetivo), se ha reportado que un incremento mayor de cinco puntos en el puntaje KCCQ-OSS (Spertus et al., 2005) y un incremento mayor a 4.5 puntos en el puntaje KCCQ-CSS (Butler et al., 2020) podrían traducirse en una mejora en la calidad de vida clínicamente importante en pacientes con IC y FE_r. En ese sentido, es relevante considerar que este estudio (EMPEROR-PRESERVED) reporta diferencias estadísticamente significativas a favor de empagliflozina en el incremento de 15 o más puntos en el KCCQ-OSS y del KCCQ-TSS, los cuales también son considerados cambios de moderados a muy grandes para pacientes con IC en general (Spertus et al., 2020). Adicionalmente, el equipo de IETSI-EsSalud halló el RR para el porcentaje de pacientes que alcanzó una mejora de 5 puntos a más en el KCCQ-CSS (RR: 1.11; IC 95 %: 1.04 a 1.20; $p = 0.0039$), único con datos disponibles sobre el número de respondedores²¹, encontrando que los resultados son consistentes con el OR reportado (OR: 1.19; IC 95 %: 1.07 a 1.33; valor p no reportado). Es relevante mencionar que, según el protocolo, a los pacientes que murieron, se les colocó el peor puntaje (0 puntos) en las visitas programadas luego de la muerte de los pacientes, y se realizó un análisis de sensibilidad entre los datos con y sin imputaciones (resultados no reportados). De esta manera, los resultados de calidad de vida medida con la herramienta KCCQ sugerirían que empagliflozina en adición a la terapia médica tolerada generaría una mejora en la calidad de vida de los pacientes con IC con FE_p y aquellos con IC con FE_{mr}.

En relación con el análisis de seguridad, los resultados mostraron una menor incidencia de EAS en el grupo de empagliflozina en comparación con placebo (47.9 % [1436/2996] vs. 51.6 % [1543/2989]; RR: 0.93; IC 95 %: 0.88 a 0.98; $p = 0.004$ ²²); mientras que, no se observaron diferencias en tasas de discontinuación por evento adverso (19.1 % [571/2996] versus 18.4 % [551/2989]; RR: 1.03; IC 95 %: 0.93 a 1.15; $p = 0.536$ ²³).

Una de las principales limitaciones del ECA EMPEROR-PRESERVED es el uso de desenlaces compuestos. Al analizar los resultados de cada componente del desenlace

²⁰ Resultados presentados en el extract of dossier assessment A122-39 de IQWiG.

²¹ Resultados reportados en la ETS de CADTH.

²² Calculado por el equipo técnico de IETSI-EsSalud.

²³ Calculado por el equipo técnico de IETSI-EsSalud.

primario compuesto, se observa que en el desenlace de muerte por evento cardiovascular no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Esto sugeriría que la diferencia observada en el desenlace primario compuesto a favor de empagliflozina se debería en su mayoría al efecto de empagliflozina en el componente de hospitalización por IC más no en el efecto sobre la muerte por evento cardiovascular. Adicionalmente, el equipo de IETSI-EsSalud realizó una corrección de Bonferroni por multiplicidad, tomando en cuenta los dos componentes del desenlace primario compuesto y el nivel de significancia (alfa) de 0.0497 indicado por los autores del ECA, obteniendo un alfa corregido por multiplicidad de 0.024²⁴. Con la corrección de Bonferroni por multiplicidad, las diferencias entre los grupos se mantuvieron estadísticamente significativas para el desenlace compuesto, y en el componente de hospitalización por IC, el desenlace de número de hospitalizaciones por IC, y la calidad de vida. De esta manera, con los resultados del ECA EMPEROR-PRESERVED no se puede asegurar que la empagliflozina reduzca la mortalidad en comparación con placebo; pero reduciría la incidencia de hospitalización por IC y mejoraría la calidad de vida en la población objetivo del presente dictamen. En relación con el análisis por subgrupos en pacientes con FE < 50 %, ≥ 50 % a < 60 %, y ≥ 60 %, los resultados solo pueden ser considerados exploratorios. Esto debido a que, el estudio no fue diseñado para hallar diferencias entre estas subpoblaciones; y se requieren de estudios de mayor calidad metodológica que corroboren sus resultados (i.e. ECA). Además, se debe mencionar que la población objetivo del presente dictamen son pacientes con IC con FE_p (FEVI mayor o igual a 50 %) o IC con FE_{mr} (FEVI entre 41 % y 49 %). En ese sentido, el equipo de IETSI-EsSalud estimó el efecto de empagliflozina en los pacientes con FE_p combinando los subgrupos de ≥ 50 % a < 60 %, y ≥ 60 %, encontrando diferencias estadísticamente significativas en el desenlace primario compuesto de muerte por evento cardiovascular u hospitalización por IC entre el uso de empagliflozina en comparación con placebo (13.49 % [270/2022] versus 15.88 % [318/2003]; RR: 0.85; IC 95 %: 0.73 a 0.99; p = 0.033)²⁵. También se tuvo en cuenta que la empresa farmacéutica fabricante de empagliflozina participó en el desarrollo del protocolo, plan de análisis estadístico, supervisó el reclutamiento y supervisó en análisis de los datos, lo que pudo aumentar la probabilidad de riesgo de sesgo a favor de empagliflozina (Lundh et al., 2017).

El ECA de fase III EMPIRIAL-PRESERVED²⁶, doble ciego, evaluó el efecto de empagliflozina en la habilidad para ejercitarse y en los desenlaces reportados por el paciente con IC. En este ECA se incluyeron 315 pacientes con IC sintomática (NYHA II-IV), con FEVI > 40 %, con una PDC6M de ≥ 100 m en el basal y ≤ 350 m en la evaluación, y

²⁴ $0.0497/2 = 0.0249$

²⁵ Calculado por el equipo técnico de IETSI-EsSalud.

²⁶ Registro en ClinicalTrials.gov: NCT03448406.

con niveles elevados de NT-proBNP²⁷. El estudio fue financiado por Boehringer Ingelheim, fabricante de empagliflozina. Los participantes fueron aleatorizados 1:1 a empagliflozina 10 mg/diario (n = 157) o placebo (n = 158) por 12 semanas, en adición a la terapia médica basada en las guías. El desenlace primario de este ECA fue el cambio desde el basal a la semana 12 en PDC6M, no de interés para el presente dictamen. Del total de desenlaces secundarios que se analizaron en el ECA EMPERIAL-PRESERVED, los que fueron de interés para el presente dictamen son: el cambio desde el basal a la semana 12 en los puntajes de *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score (KCCQ-TSS)*²⁸ y el *Chronic Heart Failure Questionnaire Self-Administered Standardized format (CHQ-SAS)*²⁹, y el reporte de EAS.

Los autores del ECA EMPERIAL-PRESERVED, estimaron que con un tamaño de muestra de 150 pacientes por grupo de tratamiento tendrían un poder del 90 %, con un nivel de alfa de dos colas de 0.05 para detectar diferencias entre el grupo de empagliflozina y placebo en el desenlace primario, para estimar un cambio a la semana 12, respecto al basal, en PDC6M, asumiendo una desviación de 72 m y una imputación de datos faltantes del 5 % de pacientes, en el peor escenario. Los autores indicaron que los desenlaces primarios y secundarios clave se evaluaron de la siguiente manera: si el análisis del desenlace primario revelaba una significancia a favor de empagliflozina, los dos desenlaces secundarios clave (cambio desde el basal a la semana 12 en los puntajes KCCQ-TSS y CHQ-SAS disnea) no serían considerados exploratorios.

Dentro de las características basales de los participantes del ECA EMPERIAL-PRESERVED, se observa que en el grupo de empagliflozina y placebo, la mediana y el rango intercuartílico (RIC) de la edad fue de 74.0 (68.0 a 79.0) y 75.0 (68.0 a 81.0), y que el 44.6 % (70/157) y el 41.8 % (66/158) fueron de sexo femenino, respectivamente. En relación con la clase funcional NYHA, el 74.5 % (117/157) y 79.7 % (126/158) de los pacientes tuvo clase II, y el 24.8 % (39/157) y el 20.3 % (32/158) tuvo clase III en el grupo de empagliflozina y placebo, respectivamente. Además, la mediana y el RIQ de la FE fue de 53 % (45.0 a 58.0) y 53 % (46.0 a 59.0) en el grupo de empagliflozina y placebo, respectivamente.

Los resultados no mostraron diferencias entre el cambio desde el basal a la semana 12 en los puntajes de KCCQ-TSS (4.17 [-3.13 ± 16.67] vs 2.08 [6.25 ± 20.83]; diferencia de medianas 2.08; IC 95 %: -2.08 a 6.25; p = 0.278), y el cambio desde el basal a la semana

²⁷ > 300 pg/ml en pacientes sin fibrilación atrial y > 600 pg/ml en pacientes con fibrilación atrial.

²⁸ El KCCQ-TSS deriva solo del dominio de síntomas del KCCQ.

²⁹ El CHQ-SAS evalúa 3 dominios: disnea, fatiga y función emocional. Las puntuaciones de los dominios varían de 1 a 7, y una puntuación más alta indica una mejor calidad de vida.

12 en el puntaje CHQ-SAS disnea (0.10 [-0.40 ± 1.00] vs. 0.20 [-0.40 ± 1.00]; diferencia -0.07; IC 95 % -0.35 a 0.20; p = 0.551) entre el grupo de empagliflozina y placebo. Los autores también evaluaron la mejora de ≥ 5 y ≥ 8 puntos en el KCCQ-TSS; pero tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de empagliflozina y placebo (mejora de ≥ 5 puntos: 49.0 % [IC 95 %: no reportado] vs 46.2 % [IC 95 %: no reportado]; OR: 0.98 IC 95 %: 0.58 a 1.63); p = no reportado; mejora de ≥ 8 puntos: 42.6 % [IC 95 %: no reportado] vs 42.3 % [IC 95 %: no reportado]; OR: 0.86 IC 95 %: 0.51 a 1.43); p = no reportado). De igual forma, tampoco se observaron diferencias en el reporte de EAS (12.7 % [20/157] vs 18.4 % [29/158]; RR: 0.69; IC 95 %: 0.41 a 1.17; p = 0.169³⁰), ni EA que ocasionaron la discontinuación del tratamiento (5.7 % [9/157] vs 5.1 % [8/158]; RR: 1.13; IC 95 %: 0.45 a 2.86; p = 0.792³¹). Adicionalmente, en todo el estudio, solo un paciente presentó EAS que terminaron en muerte 0.6 % (1/157) en el grupo de empagliflozina, no se indicó que haya estado relacionado con el tratamiento.

La principal limitación del ECA EMPIERIAL-PRESERVED es que los desenlaces de calidad de vida, cambio desde el basal a la semana 12 en los puntajes de KCCQ-TSS y CHQ-SAS disnea, son considerados exploratorios. Esto debido a que, como no se alcanzó la significancia estadística en el análisis del desenlace primario, el análisis de los desenlaces secundarios clave solo puede ser considerado exploratorio, según lo establecieron los autores del ECA EMPIERIAL-PRESERVED. Por otro lado, se debe tener en consideración que este análisis tuvo un periodo de seguimiento de 12 semanas; por lo que, no brinda información sobre el perfil de seguridad de empagliflozina en un plazo mayor al del ECA EMPIERIAL-PRESERVED (26 meses). Finalmente, también se tuvo en consideración que la empresa farmacéutica fabricante de empagliflozina financió el estudio, lo que pudo aumentar la probabilidad de sesgo a favor de empagliflozina (Lundh et al., 2017).

El beneficio del uso de empagliflozina en términos de la reducción de la incidencia de hospitalizaciones y posible mejora de la calidad de vida observada en la evidencia analizada son desenlaces de relevancia para los pacientes con IC con FE_{mr} y con FE_p. En pacientes con IC con FE_p la morbilidad es un marcador de pronosis, y la morbilidad puede ser medida por la frecuencia de hospitalizaciones por IC (Borlaug, 2023). De esta manera, una reducción en la incidencia de hospitalizaciones por IC podría traducirse en una mejora en el pronóstico del paciente con IC con FE_p. Por otro lado, en pacientes con IC con FE_{mr}, a pesar de que no se tiene clara la pronosis, se ha reportado que los pacientes con al menos una hospitalización por IC tienen una alta mortalidad (Soufi et al., 2023). Adicionalmente, la incidencia de hospitalizaciones también es relevante, porque genera la mayor parte de la carga económica de salud de la IC (Heidenreich, Fonarow, et al., 2022). Por otro lado,

³⁰ Calculado por el equipo técnico de IETSI-EsSalud.

³¹ Calculado por el equipo técnico de IETSI-EsSalud.

también se debe tener en consideración que, empagliflozina al reducir la incidencia de hospitalizaciones y mejorar la calidad de vida estaría cumpliendo con los objetivos terapéuticos de la IC con FE_p y/o IC con FE_{mr}.

De este modo, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos para la toma de decisión: i) la IC es una enfermedad que genera una alta morbilidad en el paciente; ii) las GPC de Sindone et al. y la AHA/ACC/HFSA coinciden en recomendar el uso de empagliflozina más la terapia médica tolerada en pacientes con IC con FE_p y e IC con FE_{mr}, tomando en cuenta los resultados del ECA EMPEROR-PRESERVED que mostraron una menor incidencia de hospitalización por IC; iii) las ETS de CADTH y el NICE, recomiendan el reembolso de empagliflozina en pacientes con IC y FEVI > 40 % (población objetivo), el IQWiG concluye que empagliflozina generaría un indicio de beneficio adicional para el paciente, tomando en cuenta los resultados del ECA EMPEROR-PRESERVED; iv) la ETS de CONITEC señala que la evidencia muestra que empagliflozina ofrece un beneficio en términos del número total de hospitalizaciones por IC; no obstante, opta por no recomendar empagliflozina considerando los costos aplicables a su propio contexto de salud ;v) la evidencia disponible muestra que empagliflozina más la terapia médica tolerada, en comparación con placebo más la terapia médica tolerada, genera una reducción en la tasa de hospitalización por IC y sugiere una mejora en la calidad de vida en pacientes con IC > 40 %; vi) el perfil de seguridad de empagliflozina es similar al placebo en pacientes con IC y FEVI > 40 %; vii) estos resultados muestran que empagliflozina estaría cumpliendo con el objetivo terapéutico al prevenir el empeoramiento de la IC reduciendo el riesgo de hospitalización.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso de empagliflozina más terapia médica tolerada para el tratamiento de pacientes adultos con IC de fracción de eyección preservada (FEVI mayor o igual a 50 %) o moderadamente reducida (FEVI entre 41 % y 49 %) 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 un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de aprobación de uso estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abraham, W., Lindenfeld, J., Ponikowski, P., Agostoni, P., Butler, J., Desai, A., Filippatos, G., Gniot, J., Fu, M., Gullestad, L., & et al. (2021). Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes. *European heart journal*, 42(6), 700-710. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa943>
- Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Ferreira, J. P., Bocchi, E., Böhm, M., Brunner-La Rocca, H.-P., Choi, D.-J., Chopra, V., Chuquiure-Valenzuela, E., Giannetti, N., Gomez-Mesa, J. E., Janssens, S., Januzzi, J. L., Gonzalez-Juanatey, J. R., Merkely, B., Nicholls, S. J., Perrone, S. V., Piña, I. L., ... Packer, M. (2021). Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, 385(16), 1451-1461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>
- Borlaug, B. A. (2023). *Treatment and prognosis of heart failure with mildly reduced ejection fraction-UpToDate*.
- Borlaug, B. A., & Colucci, W. S. (2023). *Treatment and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction -UpToDate*. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-heart-failure-with-preserved-ejection-fraction/print>
- Braunwald, E. (1992). *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. W.B. Saunders.
- Butler, J., Filippatos, G., Jamal Siddiqi, T., Brueckmann, M., Böhm, M., Chopra, V., Pedro Ferreira, J., Januzzi, J., Kaul, S., Piña, I., & et al. (2022). Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation*, 145(3), 184-193. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057812>
- Butler, J., Khan, M. S., Mori, C., Filippatos, G. S., Ponikowski, P., Comin-Colet, J., Roubert, B., Spertus, J. A., & Anker, S. D. (2020). Minimal clinically important difference in quality of life scores for patients with heart failure and reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*, 22(6), 999-1005. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1810>
- CADTH, C. A. for D. and T. in H. (2022). *CADTH Reimbursement Recommendation Empagliflozin (Jardiance)*. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0726%20Jardiance%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation.pdf>
- Chioncel, O., Lainscak, M., Seferovic, P. M., Anker, S. D., Crespo-Leiro, M. G., Harjola, V.-P., Parissis, J., Laroche, C., Piepoli, M. F., Fonseca, C., Mebazaa, A., Lund, L., Ambrosio, G. A., Coats, A. J., Ferrari, R., Ruschitzka, F., Maggioni, A. P., & Filippatos, G. (2017). Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: An analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *European Journal of Heart Failure*, 19(12), 1574-1585. <https://doi.org/10.1002/ejhf.813>
- Colucci, W. S., & Borlaug, B. (2022). *Heart failure: Clinical manifestations and diagnosis in adults—UpToDate*.
- CONITEC. (2023). *Relatório de Recomendação N°811: Empagliflozina para o tratamento de pacientes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada e Levemente Reduzida (FEVE > 40%) e classes funcionais NYHA II e III*. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230428_relatorio-811-empagliflozina_insuficiencia_cardiaca_fep.pdf
- 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>
- DIGEMID. (2023). *FOREMP* 10/ *FOREMP* 25.

- https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2023/EE11551_FT_V01.pdf
- EMA, E. M. A. (2024). *SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: Jardiance*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_en.pdf
- EsSalud. (2022). *Petitorio Farmacológico de ESSALUD Actualizado hasta Resolución N° 19-IETSI-ESSALUD-2022*. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html
- FDA, F. and D. A. (2023). *HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: JARDIANCE*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/204629s040lbl.pdf
- Hajouli, S., & Ludhwani, D. (2022). Heart Failure and Ejection Fraction. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553115/>
- 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>
- Heidenreich, P. A., Fonarow, G. C., Opsha, Y., Sandhu, A. T., Sweitzer, N. K., & Warraich, H. J. (2022). Economic Issues in Heart Failure in the United States. *Journal of cardiac failure*, 28(3), 453-466. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.12.017>
- Henning, R. J. (2020). Diagnosis and treatment of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *World Journal of Cardiology*, 12(1), 7-25. <https://doi.org/10.4330/wjc.v12.i1.7>
- Hsu, J. J., Ziaieian, B., & Fonarow, G. C. (2017). Heart Failure With Mid-Range (Borderline) Ejection Fraction: Clinical Implications and Future Directions. *JACC. Heart Failure*, 5(11), 763-771. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.06.013>
- IQWiG. (2022). *IQWiG Reports – Commission No. A22-39. Empagliflozin (heart failure with preserved ejection fraction) –*. https://www.iqwig.de/download/a22-39_empagliflozin_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf
- 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>
- 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
- Nauta, J. F., Hummel, Y. M., van Melle, J. P., van der Meer, P., Lam, C. S. P., Ponikowski, P., & Voors, A. A. (2017). What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction? *European Journal of Heart Failure*, 19(12), 1569-1573. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1058>
- NICE, N. I. for H. and C. E. (2022). *Single Technology Appraisal Empagliflozin for treating chronic heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction [ID3945] Committee*

- Papers.* <https://www.nice.org.uk/guidance/ta929/evidence/draft-guidance-consultation-committee-papers-pdf-13242425581>
- NICE, N. I. for H. and C. E. (2023). *Empagliflozin for treating chronic heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction.* <https://www.nice.org.uk/guidance/ta929/resources/empagliflozin-for-treating-chronic-heart-failure-with-preserved-or-mildly-reduced-ejection-fraction-pdf-82615556001733>
- Paulus, W. J., Tschöpe, C., Sanderson, J. E., Rusconi, C., Flachskampf, F. A., Rademakers, F. E., Marino, P., Smiseth, O. A., De Keulenaer, G., Leite-Moreira, A. F., Borbély, A., Edes, I., Handoko, M. L., Heymans, S., Pezzali, N., Pieske, B., Dickstein, K., Fraser, A. G., & Brutsaert, D. L. (2007). How to diagnose diastolic heart failure: A consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 28(20), 2539-2550. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm037>
- Rastogi, A., Novak, E., Platts, A. E., & Mann, D. L. (2017). Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*, 19(12), 1597-1605. <https://doi.org/10.1002/ejhf.879>
- 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>
- Sindone, A. P., De Pasquale, C., Amerena, J., Burdeniuk, C., Chan, A., Coats, A., Hare, D. L., Macdonald, P., Sverdlov, A., & Atherton, J. J. (2022). Consensus statement on the current pharmacological prevention and management of heart failure. *The Medical Journal of Australia*, 217(4), 212-217. <https://doi.org/10.5694/mja2.51656>
- 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>
- Soufi, M. K., Almahmoud, M. F., Kadri, A. N., Dang, A., Jain, R. R., McFarland, J. R., Pinsky, S., Rana, M. N., Ogbonna, P., & Khalife, W. I. (2023). Heart Failure With Stable Mildly-reduced Ejection Fraction: Prognosis and Predictors of Outcomes. *Current Problems in Cardiology*, 48(5), 101631. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101631>
- Spertus, J., Jones, P. G., Sandhu, A. T., & Arnold, S. V. (2020). Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(20), 2379-2390. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.542>
- Spertus, J., Peterson, E., Conard, M. W., Heidenreich, P. A., Krumholz, H. M., Jones, P., McCullough, P. A., Pina, I., Tooley, J., Weintraub, W. S., Rumsfeld, J. S., & Cardiovascular Outcomes Research Consortium. (2005). Monitoring clinical changes in patients with heart failure: A comparison of methods. *American Heart Journal*, 150(4), 707-715. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.12.010>
- Urrutia de Diego, A., Santesmases Ejarque, J., & Lupón Rosés, J. (2011). ABC de la insuficiencia cardiaca. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*, 12(2), 42-49. <https://doi.org/10.1016/j.semreu.2010.05.004>
- Vaduganathan, M., Docherty, K. F., Claggett, B. L., Jhund, P. S., de Boer, R. A., Hernandez, A. F., Inzucchi, S. E., Kosiborod, M. N., Lam, C. S. P., Martinez, F., Shah, S. J., Desai, A. S., McMurray, J. J. V., & Solomon, S. D. (2022). SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: A comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*, 400(10354), 757-767. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01429-5)

VIII. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir el esquema de empagliflozina 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 cada paciente específico (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnostico/ condición de salud	Pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica sintomática y fracción de eyección preservada (FEVI mayor o igual a 50%) o moderadamente reducida (FEVI entre 41% y 49%) y clase funcional NYHA1 II-IV a pesar de terapia médica tolerada
Grupo etario	Adultos
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	12 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento**	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico de insuficiencia cardiaca (IC) clase funcional NYHA II a IV, según especialista en cardiología. 2. Catalogado en IC de fracción de eyección preservada (FEVI mayor o igual a 50%) o moderadamente reducida (FEVI entre 41% y 49%) según ecocardiograma de los últimos seis (6) meses. 3. Paciente debe encontrarse en terapia médica tolerada (TMT), a dosis máxima tolerable por un tiempo de uno a tres meses. 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.
Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento utilizando el Anexo N° 07	Presentar la siguiente información después de iniciado el tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> - Hospitalizaciones por cualquier causa, de corresponder. - Hospitalizaciones cardiovasculares, de corresponder. - Mortalidad por cualquier causa, de corresponder. - Mortalidad cardiovascular, de corresponder. - Función renal, con intervalo de 6 meses - Evaluación de capacidad funcional, con intervalo de 3 meses - Notificación de sospecha de reacción adversa registrada en el ESSI (ítem de notificación de RAMθ) y con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo o probable por el Comité de Farmacovigilancia***, de corresponder.
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Negativa de uso por parte del paciente - Disminución de la fracción de eyección (FEVI<40) - Necesidad de hemodiálisis. - Deterioro persistente (6 a más meses) a clase funcional NYHA-4. - Reacción adversa que conduzca a la suspensión del fármaco. - Contraindicación según información de la etiqueta del producto.

*El médico tratante debe pertenecer a la especialidad de cardiología

El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física. *Según lo establecido en la Directiva N.º 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud". θ RAM: reacción adversa a medicamentos.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Fecha de búsqueda: 20 de marzo del 2024		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 (Empagliflozin[Supplementary Concept] OR Jardiance[tiab] OR Jardiance[tiab] OR Empagliflozin[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]))	296

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Fecha de búsqueda: 20 de marzo del 2024		Resultado
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	14407
#2	(Cardiac NEAR/3 Failure):ti,ab,kw	2191
#3	(Heart NEAR/3 Failure):ti,ab,kw	37946
#4	(Heart NEAR/3 Decompensat*):ti,ab,kw	1400
#5	(Cardiac NEAR/3 Decompensat*):ti,ab,kw	141
#6	(Myocardial NEAR/3 Failure):ti,ab,kw	974
#7	(Myocardial NEAR/3 Decompensat*):ti,ab,kw	7
#8	(Cardiac NEAR/3 Insufficiency):ti,ab,kw	409
#9	(Heart NEAR/3 Insufficiency):ti,ab,kw	141
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	39153
#11	Jardiance:ti,ab,kw	131
#12	Empagliflozin:ti,ab,kw	1906
#14	#11 OR #12	685

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Fecha de búsqueda: 20 de marzo del 2024		Resultado
#1	(empagliflozin OR jardiance) AND (db:("LILACS"))	20