

Parecer Técnico-Científico

Forxiga® (Dapagliflozina) no tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (FEVE≤40%), NYHA II-IV e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão com inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) ou Antagonista do Receptor da Angiotensina II (ARA II), com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides.

Elaborado por Origin Health Company em suporte ao formulário de pedido de incorporação de Forxiga® (dapagliflozina), conforme solicitação da AstraZeneca, submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – Setembro de 2021

Parecer Técnico-Científico

TÍTULO: Forxiga® (dapagliflozina) no tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (FEVE≤40%) com NYHA II-IV e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão com inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) ou Antagonista do Receptor da Angiotensina II (ARA II), com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides.

ÓRGÃO FINANCIADOR: AstraZeneca.

AUTORES: Carolina Guilhon¹, Leticia Dias², Gabriel Marasco³ e Laura Murta⁴

REVISORES: Fernanda Ronco⁵, Marina Santorso Belhaus⁶, Karynna Viana⁷, Christiane Licursi⁸

¹ Farmacêutica, consultora de projetos na Origin Health Company;

² Farmacêutica, coordenadora de Health Economics na Origin Health Company;

³ Biomédico, coordenador de Health Economics na Origin Health Company;

⁴ Biomédica, *head* da unidade de Health Economics na Origin Health Company.

⁵ Gerente Médica na AstraZeneca

⁶ Diretora Médica na AstraZeneca

⁷ Gerente de Farmacoeconomia na AstraZeneca

⁸ Diretora Associada de Acesso Estratégico e HEOR

Resumo executivo

Resumo Executivo de Pareceres Técnico-Científicos

Título/pergunta: Forxiga® (dapagliflozina) é eficaz, segura e custo-efetiva como terapia adicional ao tratamento padrão (inibidor da enzima conversora de angiotensina [IECA]/ antagonistas de receptores da angiotensina [ARA II], betabloqueador, diurético, antagonista de receptor de mineralocorticoide) em pacientes adultos diagnosticados com insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção reduzida (FEVE≤40%) com NYHA II-IV e sintomáticos apesar do tratamento com terapia padrão?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra

Breve justificativa para a recomendação: Apesar dos avanços no tratamento da IC e a disponibilidade no âmbito dos SUS dessas terapias, muitos pacientes continuam a vivenciar sintomas e permanecem sob risco de hospitalização e óbito. Além disso, a hospitalização por IC ainda continua sendo uma das principais causas de internação por causas cardiovasculares. Assim, há a necessidade de terapias que melhorem a qualidade de vida, e reduzam o risco de hospitalização ou óbito por doença cardiovascular para os pacientes que permanecem sintomáticos ou com risco elevado de complicações mesmo com uso da terapia padrão. Nesse cenário, a adição de Forxiga® (dapagliflozina), inibidor do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), à terapia padrão demonstrou resultados superiores para redução de piora da insuficiência cardíaca (hospitalização e visitas à emergência) e morte cardiovascular versus placebo + terapia padrão. O perfil de segurança de dapagliflozina também se demonstrou favorável. Além disso, comparado à sacubitril/valsartana, uma opção de intensificação de tratamento recentemente incorporada no SUS para parte dos pacientes refratários, cabe destacar que dapagliflozina não requer titulação e apresenta menor custo. Portanto, Forxiga® (dapagliflozina) apresenta-se como opção terapêutica, sendo proposto como uma terapia adicional à terapia padrão para o tratamento de pacientes com IC com fração de ejeção reduzida que permanecem sintomáticos apesar do uso de terapia padrão no Sistema Único de Saúde, por ser capaz de evitar a piora da doença, as hospitalizações e óbitos.

População-alvo: Pacientes adultos com IC e fração de ejeção reduzida (FEVE≤40%) com NYHA II-IV e sintomáticos apesar do tratamento com terapia padrão com IECA/ARA II, betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides.

Tecnologia: Forxiga® (dapagliflozina) + terapia padrão (IECA/ARA II, betabloqueador, diurético, antagonista de receptor de mineralocorticoide).

Comparadores: Placebo + terapia padrão (IECA/ARA II, betabloqueador, diurético, antagonista de receptor de mineralocorticoide).

SacuComo sacubitril/valsartana é uma opção disponível no SUS para parte dos pacientes que dapagliflozina seria indicada, são apresentadas análises complementares da comparação entre intensificar o tratamento com a adição de dapagliflozina à terapia padrão ou intensificar o tratamento com a substituição de IECA/ARA II por sacubitril/valsartana para este subgrupo.

Local de utilização da tecnologia: Forxiga® (dapagliflozina) pode ser utilizado em ambiente domiciliar.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até agosto de 2021 nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, LILACS e CRD. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídos 22 artigos, sendo um ensaio clínico randomizado (ECR), suas cinco subanálises, 16 análises de subgrupo e sete estudos econômicos. De uma forma geral, o uso de dapagliflozina + terapia padrão levou a resultados significativamente superiores quando comparado ao uso de placebo + terapia padrão para o desfecho composto de piora da IC ou morte por causa cardiovascular, assim como para as medidas individualizadas deste desfecho. Para as subanálises, foi possível observar que a dapagliflozina + terapia padrão promoveu redução rápida do risco de morte cardiovascular ou agravamento da IC, aumentou a sobrevida, reduziu risco de hospitalização e re-hospitalização, atendimento ambulatorial por IC, bem como reduziu o risco de morte, diminuiu sintomas, e melhorou a qualidade de vida dos pacientes. Ainda, para as análises de subgrupo, a dapagliflozina + terapia padrão demonstrou superioridade frente ao placebo + terapia padrão independentemente de parâmetros como idade, gênero, tratamento prévio, *status* de diabetes, comprometimento de gravidade, dentre outros.

Qualidade da evidência:

Desfecho composto de piora da IC ou morte por causa cardiovascular	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Desfecho composto de hospitalização por IC ou morte cardiovascular	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Número total de hospitalizações por IC e de mortes cardiovasculares	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Sintomas	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Desfecho composto de piora da função renal	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Morte por todas as causas	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

Síntese de informações econômicas: O preço proposto para incorporação da tecnologia no Sistema Único de Saúde é de R\$ 66,59 (PMVG 18%) a caixa com 30 unidades de 10 mg de Forxiga® (dapagliflozina). Vale destacar que o valor está abaixo do preço máximo de venda ao governo com ICMS de 18% (R\$ R\$ 107,14, segundo a CMED em 04/09/2021). Foi realizada uma análise de custo-efetividade entre dapagliflozina + padrão de tratamento atual do SUS vs padrão de tratamento, que estimou uma RCEI de R\$ 7.661/anos de vida salvos. Adicionalmente foi feita uma análise complementar de custo-minimização entre a intensificação do tratamento com a adição de dapagliflozina à terapia padrão vs. substituir IECA/ARA II por sacubitril/valsartana para pacientes elegíveis à intensificação do tratamento com sacubitril/valsartana segundo critérios do atual PCDT para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. A análise estimou um custo incremental negativo de -R\$ 7.099 para a alternativa de adição de dapagliflozina à terapia padrão neste cenário. Por fim, uma análise de impacto orçamentário foi desenvolvida considerando duas subpopulações que seriam elegíveis para a adição de dapagliflozina à terapia padrão como intensificação de tratamento: os que são elegíveis atualmente para sacubitril/valsartana pela definição do PCDT vigente e aqueles que não são elegíveis para intensificação de tratamento com sacubitril/valsartana. Foi considerada desta maneira, pois o Market share é diferente entre as duas populações, já que um cenário inclui opção de sacubitril/valsartana e outro não. Ao fim de 5 anos, considerando um cenário de Market share padrão, a incorporação da dapagliflozina significaria uma redução de impacto orçamentário de -R\$ 14.371.136 considerando a população atualmente elegível para sacubitril/valsartana e um incremento de impacto orçamentário de R\$ 77.255.925 considerando os não elegíveis para sacubitril/valsartana. Na análise total para todos os pacientes que seriam elegíveis para dapagliflozina, em um horizonte temporal de 5 anos, estimou um impacto incremental de aproximadamente R\$ 8,01 milhões no primeiro ano e um total acumulado de R\$ 63,2 milhões no final de 5 anos após incorporação de Forxiga® (dapagliflozina).

Sumário

Parecer Técnico-Científico	2
Resumo executivo	3
Sumário	5
Lista de siglas e abreviações.....	8
Lista de tabelas.....	10
Lista de figuras	12
1 CONTEXTO.....	14
1.1 Objetivo do parecer	14
1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	14
2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	17
2.1 Visão geral da doença	17
2.2 Epidemiologia.....	17
2.3 Etiologia e fatores de risco.....	18
2.4 Manifestações clínicas.....	19
2.5 Diagnóstico e classificação da doença	19
2.5.1 Diagnóstico.....	19
2.5.2 Classificação	20
2.6 Impacto da doença.....	22
2.7 Tratamento.....	23
2.8 Necessidades médicas não atendidas.....	28
3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	30
3.1 Posologia e modo de administração	31
3.2 Mecanismo de ação	31
3.3 Preço proposto para incorporação	31
3.4 Posicionamento proposto para dapagliflozina no PCDT	32
4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS	34
5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	39
5.1 Questão do Estudo	39
5.1.1 Intervenção	40
5.1.2 População	40
5.1.3 Comparadores.....	40
5.2 Estratégia de busca	40

5.2.1	Fontes de dados	40
5.2.2	Vocabulário controlado.....	41
5.3	Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	47
5.4	Critérios de qualidade	47
5.4.1	Avaliação do risco de viés.....	47
5.4.2	Qualidade da evidência.....	48
5.5	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	48
5.5.1	Descrição dos estudos selecionados (eficácia e segurança)	50
5.5.2	Análise da qualidade da evidência	79
5.5.3	Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos.	80
5.6	Outros Evidências.....	94
5.7	Resultados da busca realizada (estudos econômicos).....	96
5.7.1	Descrição dos estudos selecionados	97
6	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	104
6.1	Objetivo	104
6.2	População alvo	104
6.3	Horizonte de Tempo.....	104
6.4	Perspectiva	104
6.5	Comparadores.....	104
6.6	Desconto	105
6.7	Modelo econômico	105
6.8	Dados de Eficácia.....	108
6.8.1	Transição entre os estados de saúde	108
6.8.2	Incidência de Eventos Adversos	113
6.8.3	Utilidades.....	113
6.9	Uso de recursos e custos.....	114
6.9.1	Custos com tratamento.....	115
6.9.2	Custos com os estados de saúde.....	116
6.9.3	Custos com Eventos Adversos.....	117
6.10	Resultados.....	118
6.11	Análise de sensibilidade	120
6.11.1	Análise de sensibilidade probabilística	120

6.11.2	Análise de sensibilidade univariada	122
7	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	124
7.1	População elegível.....	125
7.1.1	Pacientes elegíveis à intensificação do tratamento com sacubitril/valsartana	125
7.1.2	Pacientes NÃO elegíveis à intensificação do tratamento com sacubitril /valsartana	126
7.1.3	População elegível total	127
7.2	Participação de Mercado	129
7.3	Resultados.....	133
7.4	Análise de Sensibilidade Univariada	137
8	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS	139
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	141
10	REFERÊNCIAS.....	143
	ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO FORXIGA® E BULA DE FORXIGA®	156
	ANEXO 2. PREÇO – FORXIGA®	158
	ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	159
	ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	160
	ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	169
	ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE	170
	ANEXO 7. MICROCUSTEIO.....	171
	ANEXO 8. METODOLOGIA DA MAIC COMPARANDO SACUBITRIL/VALSARTANA COM DAPAGLIFLOZINA	173
	ANEXO 9. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE	192

Lista de siglas e abreviações

ACC/AHA	<i>American College of Cardiology/American Heart Association</i>
AINEs	Anti-inflamatórios não-esteroidais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARA	Antagonistas de receptores da angiotensina
ARNI	Antagonista do receptor da angiotensina-inibidor da neprilisina
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
AVC	Acidente vascular cerebral
BNP	Peptídeo natriurético cerebral
BPM	Batimentos por minuto
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CRT	Terapia de ressincronização cardíaca
DP	Desvio padrão
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
EA	Evento adverso
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EP	Erro padrão
EUR	Euro
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GBP	Libra esterlina
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Insuficiência cardíaca
IC 95%	Intervalo de confiança 95%
ICD	Desfibrilador cardioversor implantável
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IGF-1	Fator de crescimento insulina-like
IL	Interleucina
KCCQ	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
KCCQ-CCS	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i> - pontuação resumo clínico

KCCQ-OCS	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - pontuação total resumo</i>
KCCQ-TTS	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - pontuação total dos sintomas</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MACE	Eventos cardiovasculares adversos maiores
MRA	Antagonista do receptor mineralocorticoide
NNT	Número necessário para tratar
NT pró-BNP	Peptídeo natriurético cerebral N-terminal
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	Proteína C-reativa
QALY	Ano de vida ajustado pela qualidade
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RR	Razão de taxa
RS	Revisão sistemática
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SGLT2	Cotransportador sódio-glicose 2
SNP	Polimorfismo de nucleotídeo único
SUS	Sistema Único de Saúde
THB	Moeda tailandesa
TNF	Fator de necrose tumoral
USD	Dólar americano

Lista de tabelas

Tabela 1. Definição de IC, de acordo com a FEVE. Rohde, 2018. (13)	21
Tabela 2. Classificação funcional do <i>New York Heart Association</i> (NYHA). Ministério da Saúde, 2020. (9)	21
Tabela 3. Características dos fármacos recomendados para o tratamento da IC no SUS. Hipolabor, 2019; Geolab, 2019; Eurofarma, 2020; Accord, 2019; CIMED, 2020; Germed, 2020; Novartis, 2015; Pharlab, 2020; Aché, 2020; Medquímica, 2020; Novartis, 2018. (45,46,55,47–54)	35
Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO.	39
Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca.	42
Tabela 6. Estratégias de busca.	45
Tabela 7. Estudos incluídos para análise.....	49
Tabela 8. Desfechos de eficácia e segurança. McMurray, 2019. (3).....	56
Tabela 9. Desfechos de interesse segundo os subgrupos do estudo DAPA-HF. (73,74,83,84,86–88,75–82)	74
Tabela 10. Classificação da qualidade da evidência.....	79
Tabela 11. Estudos completos incluídos para análise (pivotal e subanálises).	80
Tabela 12. Estudos completos incluídos para análise (Análises de subgrupos).....	85
Tabela 13. Estudos completos incluídos para análise (Análises de subgrupos).....	88
Tabela 14. Estudos completos incluídos para análise (Análises de subgrupos).....	90
Tabela 15. Estudos completos incluídos para análise (Análises de subgrupos).....	92
Tabela 16. Estudos econômicos incluídos para análise.	96
Tabela 17. Resultados dos casos-base. McEwan, 2021. (96)	100
Tabela 18. Probabilidades de transição anual: dapagliflozina + padrão de tratamento vs. padrão de tratamento (dados diretos do estudo DAPA-HF)	110
Tabela 19. Dados de eficácia do estudo DAPA-HF.	112
Tabela 20. Incidência de eventos adversos.....	113
Tabela 21. Valores de utilidades.	114
Tabela 22. Posologias e Custos dos tratamentos.....	115
Tabela 23. Percentual dos tratamentos utilizados como terapia padrão – estudo DAPA-HF. .	116
Tabela 24. Custos dos estados de saúde.....	117
Tabela 25. Custos dos estados de saúde.....	118

Tabela 26. Resultados da análise de custo-efetividade: Dapagliflozina + padrão de tratamento vs padrão de tratamento.....	119
Tabela 27. Resultados da análise de custo-minimização: Dapagliflozina vs sacubitril/valsartana.	120
Tabela 28. Funil de pacientes elegíveis à intensificação do tratamento com sacubitril /valsartana.	125
Tabela 29. Funil de pacientes não elegíveis à intensificação do tratamento com sacubitril /valsartana.	126
Tabela 30. População elegível ao tratamento com dapagliflozina	128
Tabela 31. Patient-flow – Pacientes elegíveis a sacubitril /valsartana.	128
Tabela 32. Patient-flow – Pacientes não elegíveis a sacubitril/valsartana.	129
Tabela 33. <i>Market-share</i> atual (Pacientes elegíveis a sacubitril/valsartana).....	130
Tabela 34. <i>Market-share</i> atual (Pacientes não elegíveis a sacubitril/valsartana).....	130
Tabela 35. <i>Market-share</i> projetado (Pacientes elegíveis a sacubitril/valsartana) – cenário 1.	131
Tabela 36. <i>Market-share</i> projetado (Pacientes elegíveis a sacubitril/valsartana) – cenário 2.	131
Tabela 37. <i>Market-share</i> projetado (Pacientes elegíveis a sacubitril/valsartana) – cenário 3.	131
Tabela 38. <i>Market-share</i> projetado (Pacientes não elegíveis a sacubitril/valsartana) – cenário 1.	132
Tabela 39. <i>Market-share</i> projetado (Pacientes não elegíveis a sacubitril/valsartana) – cenário 2.	132
Tabela 40. <i>Market-share</i> projetado (Pacientes não elegíveis a sacubitril/valsartana) – cenário 3.	132
Tabela 41. Análise de impacto orçamentário (em R\$) – cenário 1.....	134
Tabela 42. Análise de impacto orçamentário (em R\$) – cenário 2.....	135
Tabela 43. Análise de impacto orçamentário (em R\$) – cenário 2.....	136

Lista de figuras

Figura 1. Fluxograma para diagnóstico de IC crônica. Ministério da Saúde, 2020 (9).....	20
Figura 2. Fluxograma para tratamento de IC crônica. Ministério da Saúde, 2020. (9).....	25
Figura 3. Algoritmo de tratamento de IC com fração de ejeção reduzida. Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2021. (39).....	27
Figura 4. Proposta de posicionamento de dapagliflozina para PCDT.	33
Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.....	49
Figura 6. Desfecho primário composto. McMurray, 2019. (3).....	53
Figura 7. Análise de subgrupo do desfecho primário composto. McMurray, 2019. (3).....	54
Figura 8. A) Tratamento com dapagliflozina <i>versus</i> placebo para o desfecho de eficácia primário; (B) tratamento com dapagliflozina <i>versus</i> placebo para o desfecho de eficácia primário nos primeiros 100 dias. Berg, 2021. (68).....	60
Figura 9. Incidência cumulativa de morte cardiovascular ou agravamento do evento de IC em 2 anos de acordo com o momento da hospitalização por IC mais recente. Berg, 2021. (68).....	61
Figura 10. Efeito do tratamento com dapagliflozina no desfecho composto primário de acordo com o momento da hospitalização por IC. Berg, 2021. (68).....	62
Figura 11. Probabilidade do desfecho primário composto (A) ou morte por qualquer causa (B) de acordo com a idade. Docherty, 2021. (69).....	64
Figura 12. Tempo médio extrapolado de sobrevida livre de eventos e diferença entre grupos de tratamento no estudo. Curvas de extrapolação em longo prazo da sobrevida livre de eventos média (A e C), com dapagliflozina e placebo por idade do paciente, usando os dados de acompanhamento de curto prazo em DAPA-HF. Estimativas da diferença dos tratamentos, por idade, para cada um dos desfechos (B e D); a linha azul contínua representa uma estimativa suavizada da diferença de tratamento e o sombreado azul uma estimativa suavizada do IC95%. A linha laranja interrompida representa a linha de efeito nulo. Docherty, 2021. (69).....	64
Figura 13. Incidência cumulativa de hospitalizações total por IC e morte cardiovascular. Jhund, 2021. (70).....	66
Figura 14. Efeito da dapagliflozina na morte cardiovascular ou hospitalização por IC usando um modelo de Cox do tempo até o primeiro evento, hospitalizações por IC recorrentes ou morte cardiovascular usando o método LWYY e modelo de fragilidade. Jhund, 2021. (70).....	67
Figura 15. Curvas de Kaplan-Meier para o resultado composto expandido de tempo até a primeira morte cardiovascular, hospitalização por IC, visita de emergência devido a IC ou	

intensificação do tratamento da terapia para IC, de acordo com o grupo de tratamento. Docherty, 2020. (90).....	68
Figura 16. Efeito da dapagliflozina frente ao placebo em cada evento clínico de acordo com os tercís do escore KCCQ-TSS no <i>baseline</i> . Kosiborod, 2020. (72)	70
Figura 17. Análise das variações clinicamente importantes de KCCQ em oito meses por respondedor. Kosiborod, 2020. (72)	71
Figura 18. Efeito da dapagliflozina no desfecho primário de acordo com os valores de NT-proBNP no <i>baseline</i>	95
Figura 19. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.	96
Figura 20. Curva Kaplan-Meier do estudo DAPA-HF e curva de sobrevivência Weibull para mortalidade por qualquer causa.	111
Figura 21. Curva Kaplan-Meier do estudo DAPA-HF e curva de sobrevivência Weibull para mortalidade por causas CV.	112
Figura 22. Planos de custo-efetividade.	121
Figura 23. Curva de aceitabilidade – Disposição a pagar considerando 3 PIBs per capita.	122
Figura 24. Resultados da análise de sensibilidade determinística	123
Figura 25. Análise de sensibilidade univariada – cenário 1.....	137
Figura 26. Análise de sensibilidade univariada – cenário 2.....	138
Figura 27. Análise de sensibilidade univariada – cenário 3.....	138
Figura 28. Avaliação do risco de viés segundo <i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> . RoB2 Development Group, 2019. (67).....	161

1 CONTEXTO

1.1 Objetivo do parecer

Forxiga® (dapagliflozina) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Tratamento adicional para pacientes adultos com insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção reduzida ($FEVE \leq 40\%$) com NYHA II-IV sintomáticos apesar do uso de terapia padrão com inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) ou Antagonista do Receptor da Angiotensina II (ARA II), com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides.

1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A AstraZeneca, vem por meio desta, propor a incorporação do medicamento Forxiga® (dapagliflozina) como tratamento adicional da IC com fração de ejeção reduzida para pacientes que permanecem sintomáticos apesar do uso de terapia padrão (IECA ou ARA II, com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides).

Cabe destacar que em junho de 2020, a AstraZeneca iniciou o processo junto à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) com a demanda de incorporação de dapagliflozina como terapia adicional para pacientes sintomáticos com IC com fração de ejeção reduzida. O processo teve fim em outubro de 2020 com a conclusão por parte da CONITEC de não conformidade. De acordo com o ofício da CONITEC, o entendimento foi que o estudo DAPA-HF não fazia uma comparação com as tecnologias disponíveis do SUS (enalapril, captopril, losartana, succinato de metoprolol, carvedilol, espironolactona, hidralazina + isossorbida, digoxina, furosemida, hidroclorotiazida e o sacubitril/valsartana).

Primeiramente, é importante destacar que a IC continua sendo uma das principais causas de mortalidade e morbidade cardiovascular, com custos significativos para o sistema de saúde, apesar da disponibilidade de tratamento com a terapia padrão. (1,2) Diante desta necessidade médica, o ensaio clínico randomizado (ECR) DAPA HF (3), teve como objetivo primário avaliar a eficácia (redução de óbitos, hospitalizações e visitas à emergência por IC) da adição da dapagliflozina à terapia padrão em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida. Portanto,

o desenho de estudo mais apropriado era justamente a comparação entre dois braços de estudo: terapia padrão mais dapagliflozina *versus* terapia padrão mais placebo.

De acordo com as diretrizes sobre investigação clínica de medicamentos para o tratamento da IC crônica, da EMA, para a condução de estudos terapêuticos confirmatórios, são necessários ensaios controlados, duplo-cegos e randomizados. Um grande ensaio bem controlado de poder estatístico adequado pode ser suficiente para confirmar a eficácia de um novo medicamento - desde que seja bem fundamentado e bem projetado, executado, relatado e os resultados sejam robustos, clinicamente relevantes, devem ser internamente consistentes e válidos externamente. Um **grupo controle com placebo é preferível se as considerações éticas permitirem, em particular quando se propõe a indicação do medicamento experimental como um complemento de uma terapia existente**. Além disso, o **tratamento de base** concomitante com a intervenção a ser avaliada **deve ser mantido o mais semelhante possível** com o mundo real durante o estudo. A terapia de base deve ser administrada de acordo com diretrizes atuais. (4)

Um estudo publicado teve como objetivo investigar o quão pragmáticos ou explanatórios são os ensaios clínicos randomizados envolvendo doenças cardiovasculares, e se isso mudou ao longo do tempo. O nível de pragmatismo aumentou moderadamente ao longo das duas últimas décadas em ensaios clínicos na área da cardiologia. Tal abordagem permite o desenho e a entrega de estudos com aplicação mais ampla. (5) O uso de terapia padrão (IECA/ARA II, betabloqueador, diurético, antagonista de receptor de mineralocorticoide), com menor rigidez na seleção dos medicamentos permitidos nos ensaios clínicos e baseada em diretrizes atuais, permite uma visão mais pragmática do que ocorre na prática clínica diária, onde os médicos possuem a liberdade de prescreverem os tratamentos que consideram mais adequados diante de seus pacientes.

No ECR [DAPA HF (3)], a dapagliflozina quando adicionada à terapia padrão demonstrou redução significativa da piora da IC (hospitalização ou visita à emergência por IC) quando comparada com placebo + terapia padrão (*hazard ratio* [HR]: 0,74 [intervalo de confiança {IC} 95%: 0,65 a 0,85, p-valor<0,001). Além disso, a dapagliflozina oferece o benefício de não necessitar de ajuste de dose (uma limitação dos betabloqueadores, IECAs, ARA II e antagonista do receptor de mineralocorticoide) e não estar associada a hipotensão e hiperpotassemia (uma limitação dos IECAs, antagonista do receptor de mineralocorticoide e sacubitril/valsartana).

É importante destacar também que a dapagliflozina é incluída como opção no tratamento precoce, sendo parte da terapia base da IC com fração de ejeção reduzida pelo *guideline* europeu, e foi incorporada em diferentes agências de avaliação de tecnologias de saúde (Seção 8) como terapia adicional ao tratamento padrão em pacientes adultos com IC com fração de ejeção reduzida sintomáticos. (6–8) Entretanto, apesar das comprovadas evidências de dapagliflozina como medicamento de uso precoce para pacientes com IC com fração de ejeção reduzida, a AstraZeneca diante da avaliação anterior da CONITEC e à luz da atual Diretriz Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da IC com Fração de Ejeção Reduzida no Sistema Único de Saúde (SUS) publicada em novembro de 2020 (9), vem por meio desta propor uma nova avaliação para a incorporação do medicamento Forxiga® (dapagliflozina) para os pacientes adultos com IC com fração de ejeção reduzida (FEVE \leq 40%), NYHA II-IV e que permanecem sintomáticos apesar do uso de terapia padrão (IECA ou ARA II, com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides). O valor proposto é de R\$66,59 (PMVG 18%) a caixa com 30 unidades de dapagliflozina de 10 mg.

A AstraZeneca acredita que o acesso à dapagliflozina através do SUS será importante para os pacientes com IC em um contexto de altas taxas de hospitalização e mortalidade associada a esta doença no Brasil, apesar da terapia já disponibilizada. (10)

2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Visão geral da doença

A IC é uma síndrome clínica relacionada a incapacidade no preenchimento ventricular ou na ejeção de sangue para a circulação sistêmica. (11,12) Historicamente, a IC pode ser classificada de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo em IC com fração de ejeção reduzida (<40%) ou IC com fração de ejeção preservada (≥50%). Aqueles pacientes com fração de ejeção entre 40% e 49% eram considerados como “zona cinzenta da fração de ejeção”, sem receber qualquer denominação específica. Por outro lado, atualmente, este grupo é denominado como fração de ejeção intermediária. (13)

Estima-se que 26 milhões de indivíduos possuam IC. (14) Em países desenvolvidos, sua prevalência pode variar de 1% a 2% na população adulta, sendo mais acentuada em indivíduos com mais de 70 anos. (12) No SUS, as internações por IC corresponderam a 1,7% de todas as internações no ano de 2018. (15) Adicionalmente, estima-se que a prevalência de IC no Brasil seja de 1,15%, com aumento anual estimado em 2,12%. (16–18)

Uma ampla variedade de condições cardíacas, defeitos congênitos e doenças sistêmicas podem levar à IC. Dentre as doenças pré-existentes que podem ser mais frequentemente atribuídas à IC estão: doença pulmonar obstrutiva crônica, cardiopatia isquêmica, cardiopatia hipertensiva e cardiopatia reumática. (19)

Ainda, apesar do advento de novas terapias e avanços nas medidas de prevenção, a IC é responsável não só por gerar comprometimento da qualidade de vida do paciente, mas também altas taxas de mortalidade e morbidade. O envelhecimento crescente da população mundial também impacta diretamente no aumento do número de casos de IC e nos custos gerados pela doença. (20)

2.2 Epidemiologia

Estima-se que 26 milhões de indivíduos sejam afetados pela IC. (14) Os dados epidemiológicos de IC variam de acordo com definições de doença adotadas e pela região. Em países

desenvolvidos, a prevalência da IC varia entre 1% e 2% na população adulta, sendo $\geq 10\%$ na população idosa acima de 70 anos. (12)

Os dados epidemiológicos nacionais não estão bem estabelecidos e atualizados. Entretanto, dados de 2018 extraídos do Sistema de Informação Hospitalar (SIH-SUS) indicam que 1,7% de todas as internações do SUS foram causadas por IC, contabilizando 200.833 hospitalizações entre 11.843.151 internações por qualquer causa. Ainda, quando se consideram apenas as hospitalizações por doenças do aparelho circulatório ($n=1.152.011$), a IC foi responsável por 17,4% das hospitalizações, em 2018. (15) Também se estima que a prevalência de IC no Brasil seja de 1,15%, em 2019, com aumento anual de 2,12%. (16–18)

2.3 Etiologia e fatores de risco

A IC ocorre por anormalidades cardíacas funcionais ou estruturais, que levam a danos no preenchimento ventricular ou na ejeção de sangue para a circulação sistêmica. (11,12) O mecanismo que leva a este remodelamento tem como gatilho o dano ao tecido do miocárdio, que leva à morte celular, inflamação e respostas neuro-hormonais. (21)

Uma ampla variedade de condições cardíacas, defeitos congênitos e doenças sistêmicas podem resultar no desenvolvimento de IC, podendo essas etiologias serem mistas e não mutuamente exclusivas. A IC possui um total de 17 etiologias primárias listadas, contudo mais de dois terços de todos os casos de IC podem ser atribuídos a quatro condições subjacentes: cardiopatia isquêmica, doença pulmonar obstrutiva crônica, cardiopatia hipertensiva e cardiopatia reumática. (19)

No Brasil, as etiologias isquêmica e hipertensiva parecem ser as mais predominantes (30,1% e 20,3% dos pacientes com IC, respectivamente), segundo dados do estudo Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca, que avaliou pacientes com IC no cenário hospitalar. (22)

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de IC envolvem idade avançada, sexo masculino e etnicidade. (23) Existem evidências consistentes de que a incidência de IC com fração de ejeção reduzida é maior em homens e aumenta com a idade. Os riscos cardiovasculares para IC com fração de ejeção reduzida incluem hipertensão, ter tido infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral (AVC). (24,25)

2.4 Manifestações clínicas

Os sintomas da IC incluem dispneia, fadiga e retenção de líquidos. Esses sintomas podem reduzir a capacidade de se exercitar e podem levar a congestão pulmonar, congestão abdominal e/ou edema periférico. No estudo *ESC Heart Failure Long-term registry* (ESC-HF-LT), 74,5% dos pacientes com IC com fração de ejeção reduzida apresentavam congestão pulmonar. Uma das mais notórias características da IC é a apresentação de sintomas inespecíficos, sendo, na maioria das vezes, incapazes de serem diferenciados de outras condições. (24)

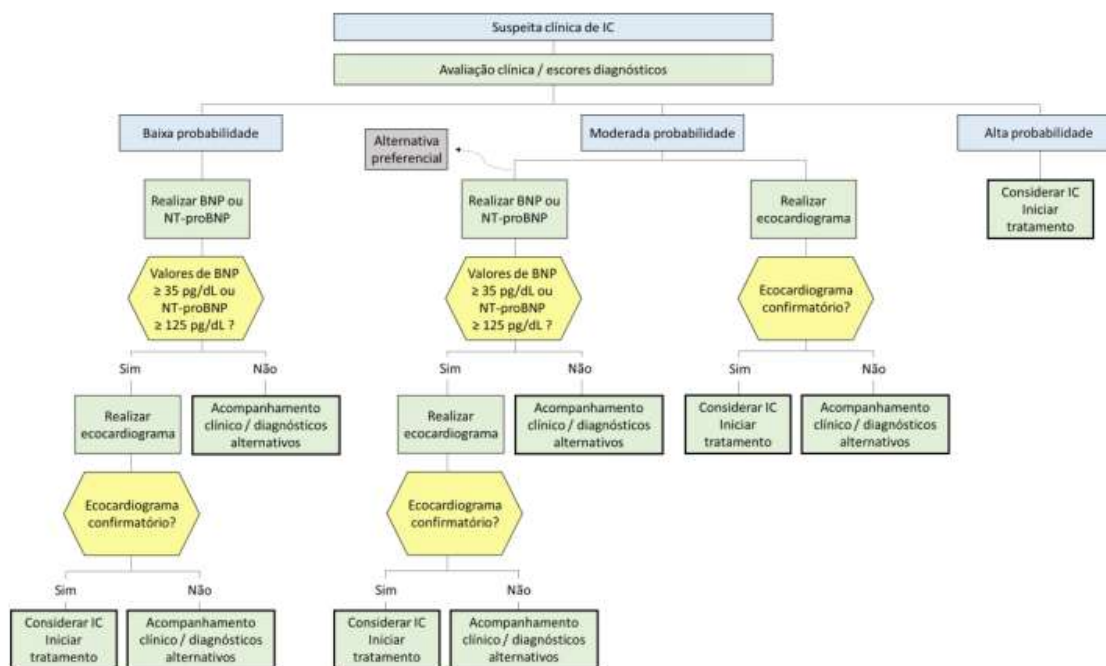
2.5 Diagnóstico e classificação da doença

2.5.1 Diagnóstico

O Ministério da Saúde propõe um protocolo para diagnóstico da IC (Figura 1); em resumo, o processo se inicia com avaliação clínica, que pode ser feita com o auxílio de escores clínicos, e pacientes avaliados com baixa ou moderada probabilidade de IC devem realizar a investigação diagnóstica com BNP ou NT-proBNP e seguir para eletrocardiograma, se a concentração de BNP ≥ 35 pg/dL ou NT-proBNP for ≥ 125 pg/dL. Em pacientes com probabilidade moderada de IC, embora a avaliação inicial de BNP ou NT-proBNP seja preferencial, a conduta pode envolver a realização imediata de eletrocardiograma, quando houver facilidade de acesso. (9)

Já para os pacientes com alta probabilidade clínica de IC, os testes de BNP ou NT-proBNP não são necessários para confirmação do diagnóstico. O eletrocardiograma deve de qualquer forma ser feito para mensurar a fração de ejeção e demais parâmetros cardíacos. (9)

Referente aos escores clínicos para auxílio na avaliação clínica inicial, o Ministério da Saúde menciona os critérios de Boston e Framingham. (9)



BNP: peptídeo natriurético cerebral; IC: insuficiência cardíaca; NT pró-BNP: peptídeo natriurético cerebral N-terminal.

Figura 1. Fluxograma para diagnóstico de IC crônica. Ministério da Saúde, 2020 (9)

Comparativamente, *European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure* publicado em 2021, recomenda como algoritmo diagnóstico primeiro a identificação de suspeita de IC, baseada em fatores de risco, sinais e sintomas e eletrocardiograma anormal. Após isso, assim como a recomendação do Ministério da Saúde, é recomendada a investigação de BNP ou NT-proBNP e seguir para eletrocardiograma, se a concentração de BNP ≥ 35 pg/dL ou NT-proBNP for ≥ 125 pg/dL. Outros fatores que também podem encaminhar para a realização de eletrocardiograma são a forte suspeita de IC e a indisponibilidade desses exames. Após achados anormais em eletrocardiograma, há a confirmação da doença. (26)

2.5.2 Classificação

Historicamente, a IC era definida de acordo com a FEVE, dividindo pacientes em: FEVE normal, que é denominada IC com fração de ejeção preservada, e FEVE reduzida ($<40\%$), que é denominada IC com fração de ejeção reduzida (Tabela 1). (13)

Tabela 1. Definição de IC, de acordo com a FEVE. Rohde, 2018. (13)

Tipo	IC com fração de ejeção reduzida	IC com fração de ejeção intermediária	IC com fração de ejeção preservada
Função ventricular	FEVE <40%	FEVE 40 a 49%	FEVE ≥50%
Biomarcadores	BNP e NT pró-BNP elevados*	BNP e NT pró-BNP elevados*	BNP e NT pró-BNP elevados*
Ecodopplercardiograma	Alteração estrutural e disfunção sistólica	Alteração estrutural e/ou disfunção diastólica	Alteração estrutural e/ou disfunção diastólica

IC: insuficiência cardíaca; NT pró-BNP: fração N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B; BNP: peptídeo natriurético do tipo B; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. * BNP > 35-50 pg/mL ou NT pró-BNP > 125 pg/mL.

O Ministério da saúde nas Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida define a fração de ejeção reduzida como fração de ejeção <50%. (9)

Os pacientes com IC são rotineiramente avaliados por meio da classificação da *New York Heart Association* (NYHA), que gradua a doença em quatro níveis de acordo com as limitações físicas do paciente (Tabela 2). (9,13) Além de avaliar a gravidade do paciente com IC, a classificação do NYHA também é utilizada para determinar o prognóstico do paciente. (27)

Entretanto, conforme descrito no *guideline* europeu para diagnóstico e tratamento da IC publicado em 2021, a classificação da NYHA avalia apenas os sintomas e existem vários outros melhores fatores prognósticos na IC, portanto pacientes classificados como “sintomas leves” ou “NYHA II” podem ter um risco substancial de hospitalização ou óbito. (26)

Tabela 2. Classificação funcional do *New York Heart Association* (NYHA). Ministério da Saúde, 2020. (9)

Classe	Descrição
I	Sem limitações para realização de atividade física. Atividades habituais não causam dispneia, cansaço, palpitações.
II	Discreta limitação para realização de atividade física. Atividades habituais causam dispneia, cansaço, palpitações.

Classe	Descrição
III	Importante limitação para realização de atividade física. Atividades de intensidades inferiores causam dispnéia, cansaço, palpitações.
IV	Limitações para realização de qualquer atividade física. Sintomas de IC em repouso.

IC: insuficiência cardíaca.

2.6 Impacto da doença

O status clínico dos pacientes com IC pode mudar ao longo do tempo, levando a mudanças nos sintomas, capacidade funcional, qualidade de vida e aumento nos riscos de hospitalização ou óbitos. A IC é considerada estável quando não há alterações nos sinais e sintomas nos últimos meses. Entretanto, os pacientes podem progressivamente ou rapidamente ter um descontrole da IC.

A IC é associada à uma alta taxa de hospitalização, sendo uma das principais causas de admissão hospitalar nos Estados Unidos e na Europa, representando 1% a 2% de todas as internações. (28) Ainda, a frequência de readmissão hospitalar pode chegar a 82,2%. (29) Em pacientes portadores de IC com fração de ejeção reduzida, o número de hospitalizações é duas vezes maior quando comparado a pacientes sem a condição descrita. (30)

Em nível nacional, um estudo conduzido por Fernandes *et al.*, 2020, identificou que entre os anos de 2008 e 2017 houve um aumento na taxa de mortalidade hospitalar (30,1% [p-valor = 0,003]) e na duração da internação por IC (12,3% [p-valor = 0,004]). (10)

A IC também impacta negativamente a sobrevivência dos pacientes. Segundo dados de estudos conduzidos nos Estados Unidos, a mortalidade por IC apresenta um aumento progressivo em relação ao tempo após seu diagnóstico, podendo até chegar a 75,3% em 5 anos após a determinação da presença de IC. (29,31) Já na Europa, a mortalidade se apresentou reduzida, em comparação aos Estados Unidos, sendo de 11% e 41%, após um e cinco anos de seguimento, respectivamente. Destaca-se que pacientes portadores de IC com fração de ejeção reduzida apresentaram uma redução da expectativa de vida em relação à população geral. (31)

Destaca-se ainda que a América Latina possui uma das maiores taxas de mortalidade relacionadas à IC, totalizando 8,2 eventos a cada 100 pacientes/ano, principalmente quando comparada à Europa Ocidental, que apresenta 4,8 eventos a cada 100 pacientes/ano. (32)

Outra característica da IC está associada à uma significativa redução da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) dos pacientes, estando frequentemente relacionada a um mau prognóstico (33), principalmente nos domínios de capacidade física e vitalidade. (34) Adicionalmente, o sono do paciente também é profundamente afetado. Desordens respiratórias durante o sono afetam de 50 a 75% dos pacientes com IC e é caracterizada por uma interrupção da respiração, que além de causar perturbações do sono, pode resultar em inflamações cardiovasculares. (35)

Outros segmentos determinantes de perda de QV em pacientes com IC são depressão, manifestação da doença em idade precoce, alto índice de massa corporal, maior carga sintomática, menor pressão arterial sistólica, apneia, baixo controle de percepção, incerteza em relação ao prognóstico e problemas de memória. A ausência de melhora na QVRS de pacientes com IC após alta hospitalar é um dos principais fatores de readmissão hospitalar e de mortalidade. (34)

A IC também possui uma carga econômica relevante ao redor do mundo, principalmente em relação aos custos hospitalares, devido à alta frequência de internações. (36,37) As internações por IC são responsáveis por 44% a 96% dos custos diretos gerados. (2)

De acordo com uma revisão sistemática elaborada por Lesyuk *et al.*, 2018 (2), os custos totais anuais agregados reportados nos Estados Unidos no ano de 2012 variaram de USD 70,8 a 127,0 bilhões, enquanto os custos diretos corresponderam a USD 60,2 a 115,4 bilhões em 2012. Estes custos levaram a um gasto per capita em saúde de USD 9.892 a valores de 2016. (2)

Em cenário nacional, o estudo publicado por Stevens *et al.*, 2018 (38), mostrou que os custos totais relacionados à IC no Brasil em 2015 foram de BRL 22,1 bilhões. Os custos relacionados a cuidados em saúde corresponderam a 65% dos custos totais, resultando em um total de BRL 14,4 bilhões. Os custos relacionados à perda de produtividade representaram 35% dos custos reportados (BRL 7,6 bilhões). A renda perdida por indivíduos devido à IC totalizou em BRL 3,5 bilhões, sendo esse o resultado proveniente de absenteísmo, participação no emprego reduzida e mortalidade prematura. (38)

2.7 Tratamento

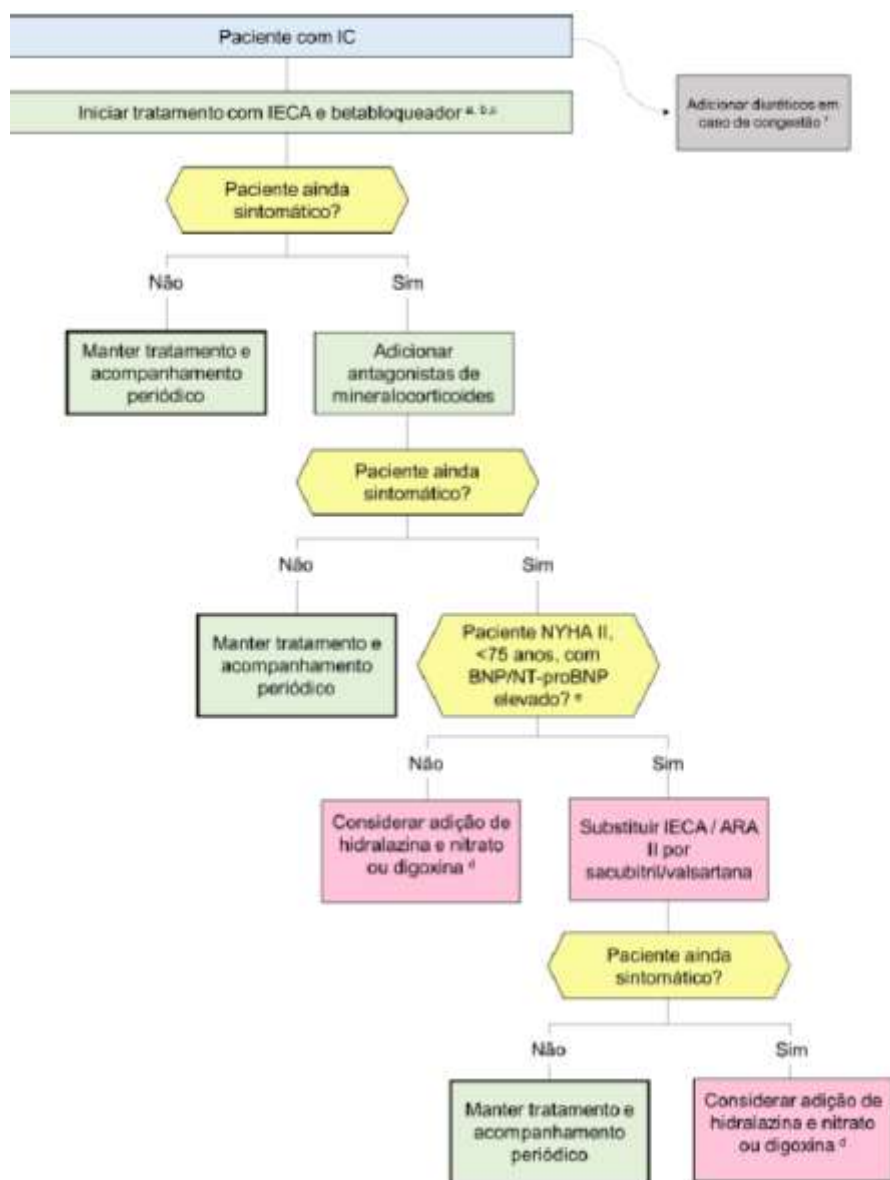
Diretrizes Brasileiras do Ministério da Saúde para IC - 2020

As Diretrizes Brasileiras do Ministério da Saúde para IC, publicadas através da portaria nº17 de 18 de novembro de 2020, recomendam que para pacientes com IC com fração de ejeção reduzida, o tratamento deve ser dividido em não farmacológico e farmacológico. O tratamento não farmacológico engloba realização de atividades físicas, adoção de restrição hidrossalina e redução de peso. (9)

O tratamento farmacológico consiste no uso de medicamentos que promovam melhora clínica, melhora da capacidade funcional e redução de comorbidades, podendo ser associados, se necessário. As classes de medicamentos recomendadas para o tratamento farmacológico são:

- IECA – enalapril, captopril;
- ARA II – losartana;
- betabloqueadores – succinato de metoprolol e carvedilol;
- antagonista de aldosterona– espironolactona;
- hidralazina (associada à isossorbida);
- mononitrato/dinitrato de isossorbida;
- digitálicos – digoxina;
- Inibidores da neprilisina e dos receptores da angiotensina – Sacubitril e valsartana (em substituição ao IECA ou ARA II, em pacientes com classe funcional NYHA II e BNP > 150 (ou NT pró-BNP > 600), com fração de ejeção reduzida ($\leq 35\%$), idade menor ou igual a 75 anos.
- diuréticos – furosemida, hidroclorotiazida.

O fluxograma do tratamento farmacológico da IC crônica está representado na Figura 2. (9)



IECA: Inibidores da enzima conversora de angiotensina.

a. IECA deve ser iniciado em doses baixas, gradualmente aumentadas até a dose máxima tolerada.

b. Em pacientes intolerantes a IECA, utilizar ARAII (antagonistas dos receptores de angiotensina II)

c. Betabloqueadores devem ser iniciados em pacientes compensados (não congestionados), em dose baixa; a dose deve ser gradualmente aumentada até a dose máxima tolerada.

d. Isossorbida e hidralazina são indicados principalmente para hipertensos, negros e pacientes não tolerantes a IECA ou ARA II.

e. BNP > 150 (ou NT-ProBNP > 600)

f. Os diuréticos de alça são preferencialmente recomendados, por produzirem diurese mais intensa. Em pacientes com congestão resistente, a sua combinação pode ser utilizada pois tem efeitos sinérgicos.

Figura 2. Fluxograma para tratamento de IC crônica. Ministério da Saúde, 2020. (9)

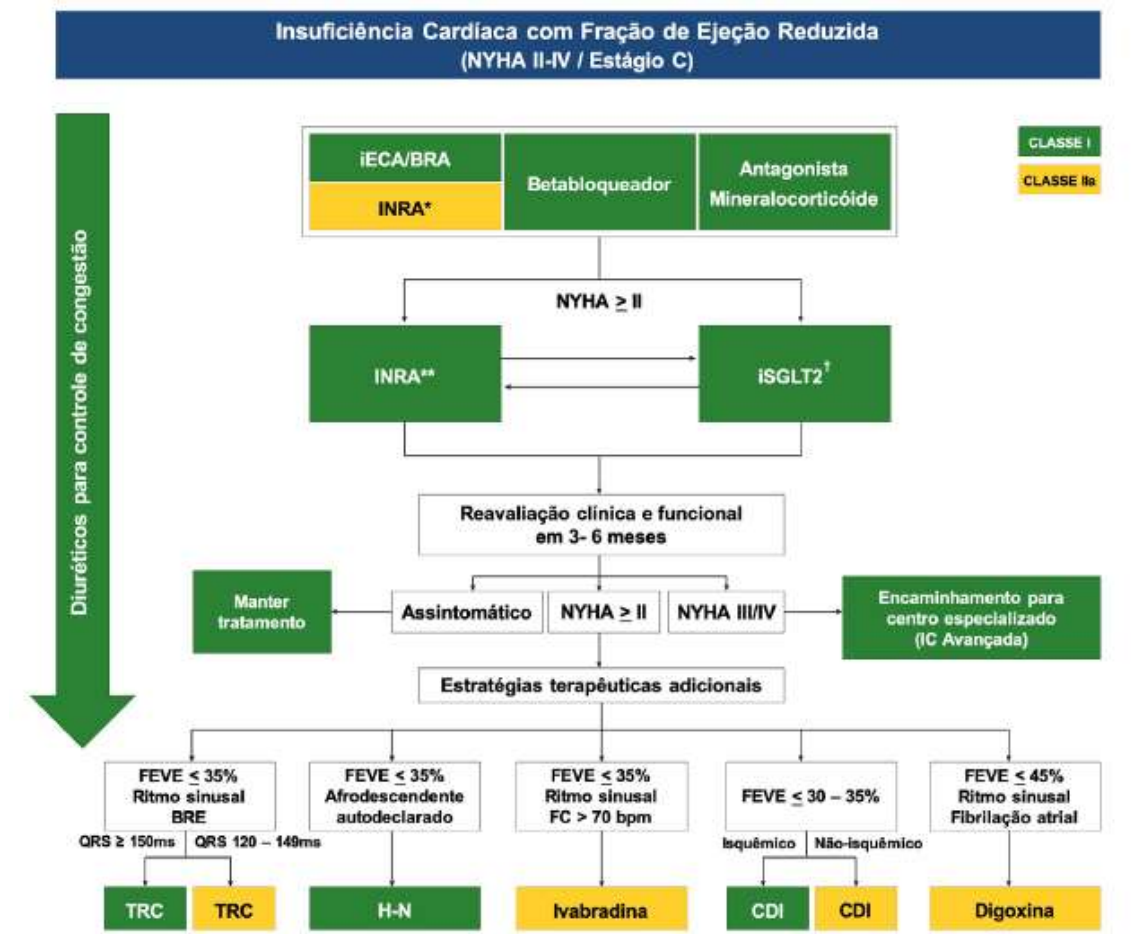
Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda – Sociedade Brasileira de Cardiologia- 2021

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

A atualização da diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), publicada em 2021, preconiza que o tratamento farmacológico da IC com fração de ejeção reduzida, deve ser feito com IECA ou ARA II, adicionado de betabloqueadores e antagonista mineralocorticoide na abordagem inicial do paciente. Adicionalmente, a diretriz recomenda que para pacientes com IC com fração de ejeção reduzida sintomáticos, diabéticos ou não, já com dose máxima otimizada tolerada de betabloqueador, antagonista da aldosterona, IECA/ARA II ou inibidor da neprilisina e do receptor de angiotensina devam ser utilizados inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), tais como dapagliflozina ou empagliflozina como terapia adicional, associada a uma terapia padrão, com o objetivo de reduzir desfechos cardiovasculares e progressão da disfunção renal e redução da hospitalização. (39)

O algoritmo do tratamento farmacológico da IC com fração de ejeção reduzida está representado na Figura 3.



BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina II; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; CDI: cardiodesfibrilador implantável; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; H-N: combinação de hidralazina e nitrato; IC: insuficiência cardíaca; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; INRA: inibidor da neprilisina e do receptor de angiotensina; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2; NYHA: New York Heart Association; TRC: terapia de ressincronização cardíaca.

Figura 3. Algoritmo de tratamento de IC com fração de ejeção reduzida. Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2021. (39)

Guideline for the Management of Heart Failure do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), 2021

Segundo o *Guideline for the Management of Heart Failure do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)*, de 2021, a IC é definida por estágios, tais como: estágio A) com alto risco de IC, mas sem doença cardíaca estrutural ou sintomas de IC; estágio B) doença cardíaca estrutural, mas sem sinais ou sintomas de IC; estágio C) doença cardíaca estrutural anterior ou atual sintomas de IC; estágio D) IC refratária que requer intervenções especializadas. Além disso, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 40\%$, caracteriza a IC com fração de ejeção reduzida. (40)

A recomendação para o tratamento de pacientes sintomáticos se baseia no uso de IECA/ARA II/ inibidor da neprilisina e do receptor de angiotensina e betabloqueador com agente diurético, se necessário. Ainda, para pacientes com taxa de filtração glomerular estimada de ≥ 30 mL/min/1,73 m² ou creatinina $\leq 2,5$ mg/dL em homens ou $\geq 2,0$ mg/dL em mulheres ou potássio $\leq 5,0$ mEq/L além de NYHA II a IV, deve-se adicionar antagonista de aldosterona. Para pacientes NYHA II a IV com taxa de filtração glomerular estimada de ≥ 30 mL/min/1,73 m² ou ≥ 20 mL/min/1,73 m² devem adicionar dapagliflozina ou empagliflozina, respectivamente. Pacientes com sobrecarga de volume persistente e NYHA II a IV devem titular agentes diuréticos. Pacientes negros, NYHA II a IV e que permanecem assintomáticos apesar do uso das terapias citadas anteriormente devem adicionar hidralazina + isossorbida. E por fim, pacientes com frequência cardíaca ≤ 70 em uso de dose máxima tolerada de betabloqueador, NYHA II a IV devem adicionar ivabradina. (40)

European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure), 2021

Segundo o *guideline* da ESC, de 2021, recomenda que pacientes com IC com fração de ejeção reduzida sejam tratados com IECA ou inibidor da neprilisina e do receptor de angiotensina (como substituto de IECA), betabloqueadores, antagonista do receptor de mineralocorticoides, dapagliflozina ou empagliflozina e diurético de alça para retenção de fluidos. (26)

2.8 Necessidades médicas não atendidas

Atualmente, o tratamento de pacientes com IC com redução da fração de ejeção no âmbito do SUS se dá pela disponibilização de pelo menos um dos medicamentos da classe de IECA, ARA II, betabloqueadores, antagonista da aldosterona, diuréticos de alça, diuréticos tiazídicos, isossorbida, hidralazina, digoxina e associação entre inibidor da neprilisina e do receptor da angiotensina. Os pacientes que se mantêm sintomáticos, apesar do uso de IECA/ARA II associado a betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides possuem como opção apenas a adição de hidralazina e nitrato ou digoxina, ou para pacientes com NYHA II, com <75 anos, e com BNP/NT-proBNP elevado há também a opção do uso de sacubitril/valsartana. (9)

No entanto, apesar dos avanços no tratamento da IC e a disponibilidade no âmbito dos SUS dessas terapias, muitos pacientes continuam a vivenciar sintomas e permanecem sob risco de hospitalização e óbito. (29,41,42) Um estudo brasileiro recente demonstrou que apesar da tendência de diminuição da taxa de hospitalização por IC nos últimos anos (2008 – 2017) no SUS, observou-se um aumento da taxa de mortalidade intra-hospitalar e duração da hospitalização. (10) Além disso, a hospitalização por IC ainda continua sendo uma das principais causas de internação por causas cardiovasculares.

Os pacientes admitidos com IC têm uma alta taxa de eventos (>50%) com uma taxa de mortalidade entre 10% e 15%, e uma taxa de reinternação em seis meses após a alta de 30% a 40%. (43) Além disso, são associados aos tratamentos atualmente disponíveis no SUS, uma alta taxa de eventos adversos (EAs), que agravam a situação do paciente. (44) Destaca-se também que os fármacos disponíveis no SUS atualmente possuem uma série de contraindicações, que impedem seu uso por pacientes com angioedema hereditário ou idiopático, asma brônquica ou doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência renal ou função renal insuficiente, comprometimento hepático, entre outros. (45–55)

Assim, há a necessidade de terapias que reduzam o risco de hospitalização ou óbito por doença cardiovascular para os pacientes que não são tratados de forma apropriada com a terapia padrão sem adicionar mais complexidade ao tratamento ou eventos adversos.

Estudos recentes identificaram que os inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT2), uma classe terapêutica inicialmente voltada para tratamento para diabetes que aumenta a natriurese, diurese e glicosúria, (56) podem reduzir o risco de hospitalização por IC em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. (57,58) Dentre os fármacos desta classe está a dapagliflozina, que demonstrou redução nominal da mortalidade cardiovascular e da mortalidade por todas as causas em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e IC com fração de ejeção reduzida (FEVE <45%). (56) A dapagliflozina também demonstrou redução da piora da IC e mortalidade por causas cardiovasculares em pacientes sem *diabetes mellitus* tipo 2 e com IC com fração de ejeção reduzida (3).

Respaldados por esses estudos, os *guidelines* internacionais como o *Guideline for the Management of Heart Failure* do *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) e o *European Society of Cardiology Guidelines*, ambos publicados em 2021, recomendam que os inibidores do SGLT2 sejam somados a terapias padrão com o intuito de otimizar o tratamento e oferecer ao paciente mais benefícios e segurança. (26,40,59)

Nesse cenário, Forxiga® (dapagliflozina), inibidor do SGLT2, apresenta-se como opção terapêutica no SUS, sendo proposto como uma terapia adicional à terapia padrão para o tratamento de pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (FEVE<40%), NYHA II-IV e que permanecem sintomáticos apesar do tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou Antagonista do Receptor da Angiotensina II (ARA II), com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides.

3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Forxiga® (dapagliflozina) é um inibidor do SGLT2 que possui registro aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2013, com renovação realizada em 2017. (60–62) Sendo indicado:

- Em monoterapia como adjuvante à dieta e exercícios para melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2;
- Em combinação para pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, para melhora do controle glicêmico, em combinação com metformina; uma tiazolidinediona; uma sulfonilureia; um inibidor da dipeptidil peptidase-4 (com ou sem metformina); metformina e uma sulfonilureia, ou insulina (isolada ou com até duas medicações antidiabéticas orais), quando a terapia existente juntamente com dieta e exercícios não proporciona controle glicêmico adequado;
- Em combinação inicial com metformina como adjuvante à dieta e prática de exercícios, para melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, quando ambas as terapias com dapagliflozina e metformina são apropriadas;
- Para prevenção de desenvolvimento ou agravamento de IC ou morte cardiovascular e para a prevenção de desenvolvimento ou agravamento de nefropatia em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2;
- Para o tratamento de IC com fração de ejeção reduzida em pacientes adultos;
- Para doença renal crônica em pacientes adultos.

A indicação para o tratamento de IC com fração de ejeção reduzida em pacientes adultos foi aprovada pela ANVISA em julho de 2020. (62)

Em maio de 2020, Forxiga® (dapagliflozina) que já possuía registro pelo *Food and Drug Administration* (FDA) desde 2014, recebeu aprovação para a indicação de IC com fração de ejeção reduzida em pacientes adultos. (63,64) Já a *European Medicines Agency* (EMA) aprova o uso de (dapagliflozina) desde 2012, sendo a indicação de IC com fração de ejeção reduzida em pacientes adultos, a mais recente. (65)

3.1 Posologia e modo de administração

Recomenda-se o uso de Forxiga® (dapagliflozina) na dose de 10 mg uma vez ao dia por via oral, a qualquer hora do dia e independente de refeições. Sendo sempre administrado com outras terapias para IC. (62)

3.2 Mecanismo de ação

Forxiga® (dapagliflozina) é um inibidor altamente potente, seletivo e reversível do SGLT2, que melhora o controle glicêmico em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 e promove benefícios cardiovasculares. (62)

A inibição do SGLT2 pela dapagliflozina reduz a absorção de glicose do filtrado glomerular no túbulo renal proximal, com redução concomitante da reabsorção de sódio, levando à excreção urinária da glicose e diurese osmótica. Forxiga® (dapagliflozina), portanto, aumenta a entrega de sódio ao túbulo distal, o que se acredita aumentar a retroalimentação no túbulo glomerular e reduzir a pressão intraglomerular. Os efeitos secundários adicionais da inibição do SGLT2 pela dapagliflozina incluem redução modesta da pressão sanguínea, redução de peso e aumento do hematócrito. (62)

Os benefícios cardiovasculares de Forxiga® (dapagliflozina) não são dependentes unicamente do efeito da diminuição da glicemia sanguínea, e não são limitados a pacientes com diabetes. Adicionalmente à osmose diurética e às ações hemodinâmicas relacionadas à inibição do SGLT2, efeitos secundários significativos no metabolismo do miocárdio, canais iônicos, fibrose, adipocinas e ácido úrico, podem ser mecanismos subjacentes dos efeitos positivos de Forxiga® (dapagliflozina) no sistema cardio-renal. (62)

3.3 Preço proposto para incorporação

O demandante propõe o preço de dapagliflozina 10 mg de R\$ 66,59 (PMVG 18%) a caixa com 30 comprimidos.

3.4 Posicionamento proposto para dapagliflozina no PCDT

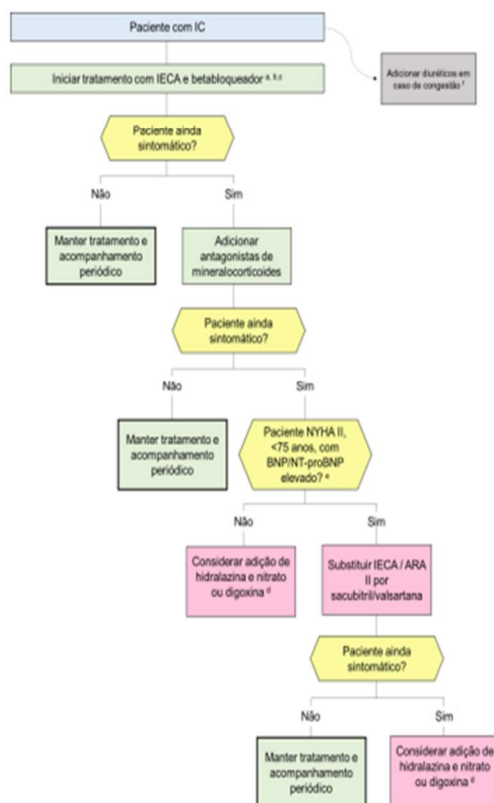
O posicionamento proposto para dapagliflozina é como tratamento adicional para pacientes adultos com IC com fração de ejeção reduzida (FEVE \leq 40%), NYHA II-IV e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão com IECA ou ARA II, com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides. Com isso, os pacientes no SUS teriam uma nova opção de intensificação de tratamento para os pacientes que hoje não são elegíveis à sacubitril/valsartana, e para aqueles que são elegíveis para sacubitril/valsartana, os médicos poderiam optar entre as duas tecnologias. É importante destacar que dapagliflozina não está sendo considerada como terapia adicional para pacientes já em uso de sacubitril/valsartana neste relatório, apesar das evidências de melhores desfechos clínicos com a adição de dapagliflozina à sacubitril/valsartana. Tal fato se deve ao PCDT atual para IC posicionar sacubitril/valsartana já como uma terapia de intensificação de tratamento após IECA/ARA II, betabloqueador, diuréticos, +/- antagonista de receptor de mineralocorticoide e pelo processo da CONITEC apenas uma indicação por submissão seria permitida.

Os pacientes com taxa de filtração glomerular estimada <30 ml/min/1,73 m² e/ou pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 (DM1 foram excluídos do ECR DAPA-HF, e, portanto, não são considerados elegíveis para a indicação de sacubitril valsartana na população proposta para incorporação neste dossiê.

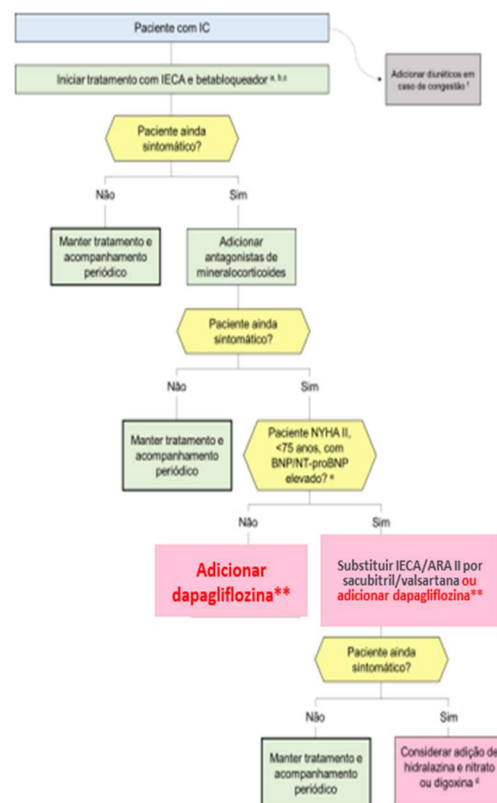
Ao longo do dossiê a população elegível para dapagliflozina será descrita apenas como pacientes adultos com IC com fração de ejeção reduzida e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão com IECA ou ARA II, com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides, sem especificar os critérios de NYHA e FEVE, bem como os critérios de exclusão (taxa de filtração glomerular estimada <30 ml/min/1,73 m² e/ou DM1), os quais já são definidos nesta seção.

O fluxograma abaixo esquematiza como estaria posicionada dapagliflozina considerando a proposta de incorporação (Figura 4).

PCDT atual



PCDT proposto



IECA: Inibidores da enzima conversora de angiotensina; ARA II: Antagonista do receptor da angiotensina II

¹ Terapia padrão IECA/ARA II + betabloqueador + mineralocorticoide + diurético.

** Pacientes com NYHA II-IV, FEVE ≤ 40% e que não apresentem taxa de filtração glomerular estimada < 30 mL/min/1,73 m² e/ou DM1.

Figura 4. Proposta de posicionamento de dapagliflozina para PCDT.

4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

As Diretrizes Brasileiras do Ministério da Saúde para IC com fração de ejeção reduzida indicam que o tratamento farmacológico da IC com fração de ejeção reduzida deva ser realizado com IECA (enalapril, captopril); ARA II (losartana); betabloqueadores (succinato de metoprolol, carvedilol); antagonista de aldosterona (espironolactona); hidralazina (associada à isossorbida); digitálicos (digoxina); e diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida). Além destes medicamentos, as diretrizes também recomendam o uso de sacubitril/valsartana em substituição a IECA/ARA II no tratamento de IC crônica em pacientes com classe funcional NYHA II e BNP > 150 (ou NT pró-BNP > 600), com fração de ejeção reduzida ($\leq 35\%$), idade menor ou igual a 75 anos e refratários ao melhor tratamento disponível, no âmbito do SUS. (9)

A Tabela 3 apresenta as principais características destes medicamentos.

Tabela 3. Características dos fármacos recomendados para o tratamento da IC no SUS. Hipolabor, 2021; Geolab, 2019; Eurofarma, 2021; Accord, 2021; CIMED, 2020; Germed, 2021; Novartis, 2021; Pharlab, 2021; Aché, 2021; Medquímica, 2021; Novartis, 2021. (45,46,55,47–54)

Fármaco	Classe	Via	Dose	Contraindicação
Enalapril	Inibidor de enzima conversora de angiotensina	Oral	20 mg em dose única diária ou dividida em duas doses, conforme tolerado pelo paciente	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com hipersensibilidade a qualquer um de seus componentes, pacientes com histórico de edema angioneurótico relacionado a utilização de inibidores da enzima conversora de angiotensina e pacientes com angioedema hereditário ou idiopático; • Em combinação com um inibidor de neprilisina (por exemplo, sacubitril); • Em administração com alisquireno em pacientes com diabetes.
Captopril	Inibidor de enzima conversora de angiotensina	Oral	150mg ou menos (dose diária)	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade prévia ao captopril ou qualquer outro inibidor da enzima conversora da angiotensina.
Losartana	Antagonista dos receptores de angiotensina II	Oral	150 mg uma vez ao dia (dose de manutenção)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos componentes do produto; • Uso concomitante com produtos contendo alisquireno é contraindicado em pacientes com diabetes mellitus e insuficiência renal ($TGF < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$); • Durante o segundo ou o terceiro trimestre de gestação.
Succinato de metoprolol	Betabloqueador	Oral	200 mg uma vez ao dia ou dose máxima tolerada	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com hipersensibilidade ao succinato de metoprolol, aos demais componentes da fórmula ou a outros betabloqueadores; • Bloqueio atrioventricular de grau II ou de grau III, pacientes com insuficiência cardíaca não compensada instável (edema pulmonar, hipoperfusão ou hipotensão), e pacientes com terapia inotrópica contínua ou intermitente agindo através de agonista do receptor beta, bradicardia sinusal clinicamente relevante, síndrome do nó sino-atrial (a não ser que um marcapasso permanente esteja em uso), choque cardiogênico e arteriopatía periférica grave;

- Pacientes com suspeita de infarto agudo do miocárdio, enquanto a frequência cardíaca for < 45 batimentos/minuto, o intervalo PQ for > 0,24 segundos ou a pressão sistólica for < 100 mmHg.

Carvedilol	Betabloqueador	Oral	25 mg duas vezes ao dia ou dose máxima tolerada	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao carvedilol ou a qualquer um dos componentes do produto; • Pacientes com IC descompensada/instável, que exija terapia inotrópica intravenosa; insuficiência hepática clinicamente manifesta; • Pacientes com asma brônquica ou doença pulmonar obstrutiva crônica, com componente broncoespástico, bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau (a menos que o paciente tenha um marca-passo permanente); bradicardia grave (< 50 bpm); síndrome do nó sinusal (incluindo bloqueio sinoatrial); choque cardiogênico; hipotensão grave (pressão arterial sistólica < 85 mmHg).
Espironolactona	Antagonista de aldosterona	Oral	de 25 mg	<p>Pacientes com: insuficiência renal aguda, diminuição significativa da função renal, anúria; doença de Addison; hiperpotassemia; hipersensibilidade conhecida à espironolactona;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Em uso concomitante de eplerenona.
Hidralazina	Vasodilatador periférico	Oral	50 a 75 mg a cada 6 horas ou 100 mg em 2 a 3 vezes ao dia	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade conhecida à hidralazina, dihidralazina ou a qualquer componente da formulação; • Lúpus eritematoso sistêmico idiopático e doenças correlatas; • Taquicardia grave e IC com alto débito cardíaco (por exemplo, em tireotoxicose); • Insuficiência do miocárdio devido à obstrução mecânica (por exemplo, em estenose aórtica ou mitral e na pericardite constrictiva); • IC isolada do ventrículo direito devido à hipertensão pulmonar (<i>cor pulmonale</i>); • Aneurisma dissecante da aorta.

Digoxina	Digitálico	Oral	A dose deve ser ajustada individualmente	<ul style="list-style-type: none"> • Presença de bloqueio cardíaco completo intermitente ou bloqueio atrioventricular de segundo grau, especialmente se houver história de Síndrome de Stokes-Adams; • Arritmias causadas por intoxicação por glicosídeos cardíacos; • Arritmias supraventriculares associadas a uma via atrioventricular acessória, como na Síndrome de Wolff- Parkinson-White, a menos que as características eletrofisiológicas da via acessória tenham sido avaliadas. Se a via acessória for conhecida ou se houver suspeita de sua existência, e não houver histórico de arritmias supraventriculares anteriores, a digoxina será contraindicada da mesma forma; • Taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular; • Cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, a menos que haja fibrilação atrial e insuficiência cardíaca concomitantes, mas, mesmo neste caso, digoxina deve ser utilizada com cautela; • Pacientes com conhecida hipersensibilidade à digoxina ou a outros glicosídeos digitálicos.
Furosemida	Diurético	Oral	20 a 80 mg por dia	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência renal com anúria; • Pré-coma e coma associado à encefalopatia hepática; • Hipopotassemia severa; • Hiponatremia severa; • Hipovolemia (com ou sem hipotensão) ou desidratação; • Hipersensibilidade à furosemida, às sulfonamidas ou a qualquer componente da fórmula.
Hidroclorotiazida	Diurético	Oral	25 a 200 mg por dia ou em dias alternados (dose de manutenção)	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade à hidroclorotiazida ou a qualquer um dos excipientes; • Comprometimento grave da função renal (depuração da creatinina abaixo de 30 mL/min);

- Distúrbio hepático grave; - icterícia em crianças;
- Distúrbio grave do equilíbrio de eletrólitos;
- Anúria.

Sacubitril/valsartana	Inibidor de neprilisina e do receptor da angiotensina	Oral	93/103 mg	duas vezes ao dia	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade ao princípio ativo, a sacubitril, a valsartana ou a qualquer um dos excipientes; • Uso concomitante com inibidores da enzima conversora de angiotensina; • História conhecida de angioedema relacionado a terapia anterior com inibidor da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores de receptores da angiotensina; • Angioedema hereditário ou idiopático; • Uso concomitante com alisquireno em pacientes com diabetes tipo 2; • Insuficiência hepática grave, cirrose biliar e colestase; • Gravidez.
------------------------------	---	------	-----------	-------------------	---

IC: insuficiência cardíaca; SUS: Sistema Único de Saúde.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 4).

Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos com IC com fração de ejeção reduzida sintomáticos, apesar do tratamento com terapia padrão.
I - Intervenção	Dapagliflozina adicionada à terapia padrão com IECA/ARA II, betabloqueador, diurético, antagonista de receptor de mineralocorticoide.
C - Comparação	Placebo adicionado à terapia padrão ¹ Sacubitril/valsartana*
O - Desfechos	Avaliação clínica: eficácia ² , segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas.

IC: insuficiência cardíaca; SUS: Sistema Único de Saúde. ¹ IECA/ARA II, betabloqueador, diurético, antagonista de receptor de mineralocorticoide. ² Inclusive mortalidade e hospitalização.

*De acordo com o PCDT para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, pacientes refratários ao tratamento com IECA/ARA II, betabloqueadores, diuréticos e antagonista de receptor de mineralocorticoide que cumpram os critérios de NYHA II, <75 anos, NT-ProBNP/BNP elevados podem fazer a intensificação do tratamento substituindo IECA/ARA II por sacubitril/valsartana. Neste contexto, conduziu-se uma análise complementar em que sacubitril/valsartana seria um comparador para parte dos pacientes, ie, comparação entre a intensificação de tratamento com a substituição de IECA/ARA II por sacubitril/valsartana versus intensificação do tratamento com a adição de dapagliflozina à terapia padrão.

Pergunta: Dapagliflozina é eficaz, segura e custo-efetiva como terapia adicional ao tratamento padrão (IECA/ARA II, betabloqueador, diurético, antagonista de receptor de mineralocorticoide) em pacientes adultos diagnosticados com IC com fração de ejeção reduzida (FEVE \geq 40%), NYHA II-IV e sintomáticos apesar do tratamento com terapia padrão?

5.1.1 Intervenção

Dapagliflozina adicionada à terapia padrão (IECA/ARA II, betabloqueador, diurético, antagonista de receptor de mineralocorticoide).

5.1.2 População

Pacientes adultos com IC e fração de ejeção reduzida (FEVE \geq 40%), NYHA II-IV e sintomáticos apesar do tratamento com terapia padrão com IECA/ARA II, betabloqueadores, diurético, antagonista do receptor de mineralocorticoides.

5.1.3 Comparadores

Placebo + Terapia Padrão.

Como terapia padrão considerou-se as terapias atualmente disponíveis no SUS (IECA, ARA II, betabloqueadores, diuréticos, antagonistas de receptores de mineralocorticoides) as quais dapagliflozina seria adicionada.

De acordo com o PCDT para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, pacientes refratários ao tratamento com IECA/ARA II, betabloqueadores, diuréticos e antagonista de receptor de mineralocorticoide que cumpram os critérios de NYHA II, <75 anos, NT-ProBNP/BNP elevados podem substituir IECA/ARA II por sacubitril/valsartana. Neste contexto, conduziu-se uma análise complementar em que sacubitril/valsartana seria um comparador para parte dos pacientes, ie, comparação entre a intensificação de tratamento com a substituição de IECA/ARA II por sacubitril/valsartana versus intensificação do tratamento com a adição de dapagliflozina à terapia padrão.

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ECRs e avaliações econômicas que avaliaram a eficácia, segurança e custo-efetividade da adição de dapagliflozina à terapia padrão (IECA/ARA II, betabloqueador, diurético, antagonista de receptor de mineralocorticoide) no

tratamento de pacientes adultos com IC e fração de ejeção reduzida, apesar do tratamento com terapia padrão. As buscas eletrônicas foram realizadas até 19 de agosto de 2021 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 3).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 5). Não foram inseridos comparadores na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com os comparadores selecionados seria feita após leitura das publicações. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 6.

Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro econômico
PUBMED	("Heart Failure"[Mesh] OR "Cardiac Failure" OR "Heart Decompensation" OR "Decompensation, Heart" OR "Heart Failure, Right-Sided" OR "Heart Failure, Right Sided" OR "Right-Sided Heart Failure" OR "Right Sided Heart Failure" OR "Myocardial Failure" OR "Congestive Heart Failure" OR "Heart Failure, Congestive" OR "Heart Failure, Left-Sided" OR "Heart Failure, Left Sided" OR "Left-Sided Heart Failure" OR "Left Sided Heart Failure" OR "Heart Failure")	("dapagliflozin" [Supplementary Concept] OR "Farxiga" OR "Forxiga" OR "BMS 512148" OR "BMS512148" OR "BMS-512148" OR "dapagliflozin")	((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost).mp.) OR ((economic or pharmacoeconomic or price or pricing).tw.)))
LILACS	("Insuficiência Cardíaca" OR "Insuficiencia Cardíaca" OR "Heart Failure" OR "Heart Decompensation" OR "Congestive Heart Failure")	("dapagliflozin" OR "dapagliflozina" OR "forxiga" OR "farxiga")	(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Custos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deductibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros

Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Control Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

CRD

(heart failure OR Congestive Heart Failure OR Heart Failure, Congestive OR Heart Failure, Left Sided OR Heart Failure, Left-Sided OR Heart Failure, Right Sided OR Heart Failure, Right-Sided OR Left Sided Heart Failure OR Left-Sided Heart Failure OR Right Sided Heart Failure OR Right-Sided Heart Failure)

(dapagliflozin OR farxiga)

-

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

**BIBLIOTECA
COCHRANE**

#1 MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all
trees

#4 dapagliflozin OR farxiga

-

#2 "Right-Sided Heart Failure" OR "Right Sided
Heart Failure" OR "Heart Failure, Right Sided" OR
"Heart Failure, Right-Sided" OR "Heart
Decompensation" OR "Decompensation, Heart"
OR "Heart Failure, Left Sided" OR "Left Sided
Heart Failure" OR "Heart Failure, Left-Sided" OR
"Left-Sided Heart Failure" OR "Cardiac Failure"
OR "Congestive Heart Failure" OR "Heart Failure,
Congestive" OR "Myocardial Failure"

#3 #1 OR #2

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

Tabela 6. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Heart Failure"[Mesh] OR "Cardiac Failure" OR "Heart Decompensation" OR "Decompensation, Heart" OR "Heart Failure, Right-Sided" OR "Heart Failure, Right Sided" OR "Right-Sided Heart Failure" OR "Right Sided Heart Failure" OR "Myocardial Failure" OR "Congestive Heart Failure" OR "Heart Failure, Congestive" OR "Heart Failure, Left-Sided" OR "Heart Failure, Left Sided" OR "Left-Sided Heart Failure" OR "Left Sided Heart Failure" OR "Heart Failure")) AND (("dapagliflozin" [Supplementary Concept] OR "Farxiga" OR "Forxiga" OR "BMS 512148" OR "BMS512148" OR "BMS-512148" OR "dapagliflozin"))

Resultados: 386 títulos.

▪ **BUSCA ECONÔMICA**

((("Heart Failure"[Mesh] OR "Cardiac Failure" OR "Heart Decompensation" OR "Decompensation, Heart" OR "Heart Failure, Right-Sided" OR "Heart Failure, Right Sided" OR "Right-Sided Heart Failure" OR "Right Sided Heart Failure" OR "Myocardial Failure" OR "Congestive Heart Failure" OR "Heart Failure, Congestive" OR "Heart Failure, Left-Sided" OR "Heart Failure, Left Sided" OR "Left-Sided Heart Failure" OR "Left Sided Heart Failure" OR "Heart Failure")) AND (("dapagliflozin" [Supplementary Concept] OR "Farxiga" OR "Forxiga" OR "BMS 512148" OR "BMS512148" OR "BMS-512148" OR "dapagliflozin")) AND (((((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost).mp.) OR ((economic or pharmaco-economic or price or pricing).tw.))))))

Resultados: 36 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

("Insuficiência Cardíaca" OR "Insuficiencia Cardíaca" OR "Heart Failure" OR "Heart Decompensation" OR "Congestive Heart Failure") AND ("dapagliflozin" OR "dapagliflozina" OR "forxiga" OR "farxiga")

Resultado: 5 títulos.

▪ **BUSCA ECONÔMICA**

("Insuficiência Cardíaca" OR "Insuficiencia Cardíaca" OR "Heart Failure" OR "Descompensação Cardíaca" OR "Falência Cardíaca" OR "Falência Cardíaca Congestiva" OR "Insuficiência Cardíaca Congestiva") AND ("dapagliflozin" OR "dapagliflozina" OR "forxiga" OR "farxiga") AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Custos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings")

OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario"))

Resultado: 0 títulos.

CRD

▪ BUSCA SIMPLES

(heart failure OR Congestive Heart Failure OR Heart Failure, Congestive OR Heart Failure, Left Sided OR Heart Failure, Left-Sided OR Heart Failure, Right Sided OR Heart Failure, Right-Sided OR Left Sided Heart Failure OR Left-Sided Heart Failure OR Right Sided Heart Failure OR Right-Sided Heart Failure) AND (dapagliflozin OR farxiga)

Resultados: 0 títulos.

COCHRANE

▪ BUSCA SIMPLES

#1 MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees

#2 "Right-Sided Heart Failure" OR "Right Sided Heart Failure" OR "Heart Failure, Right Sided" OR "Heart Failure, Right-Sided" OR "Heart Decompensation" OR "Decompensation, Heart" OR "Heart Failure, Left Sided" OR "Left Sided Heart Failure" OR "Heart Failure, Left-Sided" OR "Left-Sided Heart Failure" OR "Cardiac Failure" OR "Congestive Heart Failure" OR "Heart Failure, Congestive" OR "Myocardial Failure"

#3 #1 OR #2

#4 dapagliflozin OR farxiga

#5 #3 AND #4

Resultados: 4 títulos (revisão completa).

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos estudos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com meta-análise, ECRs e avaliações econômicas;
- Envolvendo pacientes adultos com IC e fração de ejeção reduzida sintomáticos em uso de dapagliflozina + terapia padrão (IECA/ ARA II, betabloqueador, diurético, antagonista de receptor de mineralocorticoide);
- Comparação direta ou indireta com o placebo adicionado à terapia padrão;

Os seguintes critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e fase II, estudos observacionais, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e estudos sem grupo comparador.

5.4 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

5.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (66), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado por tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. Para avaliação do risco de viés de ECRs foi utilizada a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 (RoB 2.0). (67)

As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 4 deste documento.

5.4.2 Qualidade da evidência

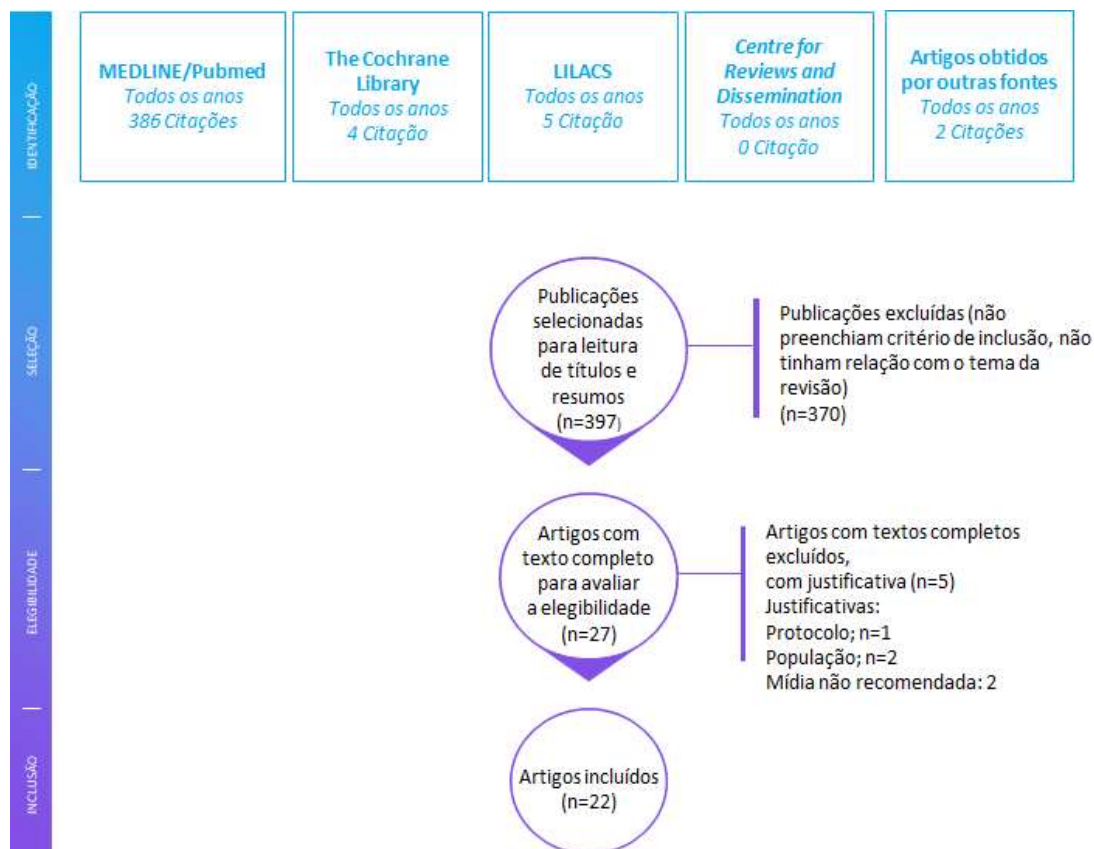
Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (66), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 397 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 27 citações para leitura na íntegra. Destas, 22 citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 5; Tabela 7).

O resumo dos artigos incluídos encontra-se descrito na Tabela 11, na Tabela 12, na Tabela 13, na Tabela 14 e na Tabela 15.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 5.



LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

Tabela 7. Estudos incluídos para análise.

	Autor	Tipo de estudo	Publicação	Ano	Referência
1.	McMurray <i>et al.</i>	Pivotal	<i>New England Journal of Medicine</i>	2019	(3)
2.	Berg <i>et al.</i>	Subanálise	<i>JAMA Cardiology</i>	2021	(68)
3.	Docherty <i>et al.</i>	Subanálise	<i>JAMA Cardiology</i>	2021	(69)
4.	Jhund <i>et al.</i>	Subanálise	<i>Circulation</i>	2021	(70)
5.	Docherty <i>et al.</i>	Subanálise	<i>European Heart Journal</i>	2020	(71)
6.	Kosiborod <i>et al.</i>	Subanálise	<i>Circulation</i>	2020	(72)
7.	Docherty <i>et al.</i> ,	Análise de subgrupo	<i>European Journal of Heart Failure</i>	2021	(73)

8.	Butt et al.,	Análise de subgrupo	<i>European Journal of Heart Failure</i>	2021	(74)
9.	Martinez et al.,	Análise de subgrupo	<i>Circulation</i>	2020	(75)
10.	Yeoh et al.,	Análise de subgrupo	<i>Circulation: Heart Failure</i>	2020	(76)
11.	Dewan et al.,	Análise de subgrupo	<i>European Journal of Heart Failure</i>	2021	(77)
12.	Jhund et al.,	Análise de subgrupo	<i>Circulation</i>	2021	(78)
13.	Butt et al.,	Análise de subgrupo	<i>JAMA Cardiology</i>	2021	(79)
14.	Adamson et al.,	Análise de subgrupo	<i>European Journal of Heart Failure</i>	2021	(80)
15.	Dewan et al.,	Análise de subgrupo	<i>European Journal of Heart Failure</i>	2020	(81)
16.	Petrie et al.,	Análise de subgrupo	<i>Journal of the American Medical Association</i>	2020	(82)
17.	Docherty et al.,	Análise de subgrupo	<i>European Heart Journal</i>	2020	(83)
18.	Docherty et al.,	Análise de subgrupo	<i>Diabetes Care</i>	2020	(84)
19.	Jackson et al.,	Análise de subgrupo	<i>Circulation</i>	2020	(85)
20.	Solomon et al.,	Análise de subgrupo	<i>Heart Failure</i>	2021	(86)
21.	Shen et al.,	Análise de subgrupo	<i>Heart Failure</i>	2021	(87)
22.	Serenelli et al.,	Análise de subgrupo	<i>European Heart Journal</i>	2021	(88)

5.5.1 Descrição dos estudos selecionados (eficácia e segurança)

A plataforma clínica de dapagliflozina é baseada em um estudo fase III (DAPA HF), o qual é descrito neste dossiê (McMurray *et al.*, 2019 (3)). Também são descritas a seguir as publicações abordando subanálises dos desfechos clínicos do DAPA-HF ou análises de subgrupos do estudo DAPA HF.

5.5.1.2 Ensaio Clínico randomizado

ESTUDO DAPA-HF

McMurray, 2019

McMurray *et al.*, 2019 (3) conduziram um ECR, duplo cego, de fase III, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de dapagliflozina em pacientes com IC com redução da fração de ejeção, independente da presença ou ausência de diabetes *mellitus* tipo 2. Este estudo comparou o uso de dapagliflozina + terapia padrão (**posteriormente chamado apenas de grupo dapagliflozina neste documento**) com o uso de terapia de padrão + placebo (**posteriormente chamado apenas de grupo placebo neste documento**). Isso ocorreu pois, segundo o protocolo, os pacientes deveriam manter o padrão de tratamento recomendado pelos *guidelines*, denominado tratamento padrão. A menos que contraindicado ou não tolerado, este tratamento deveria incluir: IECA ou ARA II ou sacubitril/valsartana, betabloqueadores, diuréticos e antagonistas do receptor mineralocorticoide. (89)

Foram incluídos pacientes adultos (≥ 18 anos), com fração da ejeção $\leq 40\%$, e estágio II-IV da classificação NYHA. Ainda, estes pacientes necessitaram ter níveis plasmáticos de NT pró-BNP de pelo menos 600 pg/mL (ou ≥ 400 pg/mL, caso hospitalizados por IC nos últimos 12 meses. Indivíduos com fibrilação atrial ou *flutter* atrial em ecocardiografia no *baseline* deveriam ter tal valor plasmático de pelo menos 900 pg/mL, independente de histórico de hospitalização por IC. Foram excluídos do estudo pacientes com tratamento recente ou EAs inaceitáveis em uso de inibidor de SGLT2, com diabetes *mellitus* tipo I, sintomas de hipotensão ou pressão sistólica menor que 95 mm Hg, e com taxa de filtração glomerular menor que 30 mL/minuto/1,73 m² de superfície corporal.

Os pacientes elegíveis foram randomizados na proporção de 1:1 para receberem dapagliflozina por via oral em dose de 10 mg uma vez ao dia ou placebo. A randomização foi estratificada pelo diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 na inclusão. Os pacientes foram avaliados em intervalos de 14 e 60 dias após a randomização e depois em visitas a cada quatro meses.

O desfecho primário foi um desfecho composto de piora da IC ou morte por causa cardiovascular. O episódio de piora da IC incluiu tanto a hospitalização ou visita a emergência resultando em terapia intravenosa para IC. Os desfechos secundários foram: desfecho composto de hospitalização por IC ou morte cardiovascular, número total de hospitalizações por IC

(inclusive admissões repetidas) e de mortes cardiovasculares, variação a partir do *baseline* até o mês oito no escore total de sintoma *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)*⁵, desfecho composto de piora da função renal, morte por todas as causas e segurança.

Foram randomizados 4.744 pacientes, 2.373 no grupo dapagliflozina e 2.371 no grupo placebo. As características de *baseline* foram similares entre os grupos. Na última avaliação, 98,1% dos pacientes ainda estavam em uso de dapagliflozina e 98,2% ainda estavam em uso de placebo.

A proporção de pacientes com piora da IC ou morte cardiovascular foi maior no grupo placebo (21,2%) que no grupo dapagliflozina (16,3%). Pacientes em tratamento com dapagliflozina apresentaram uma chance 26% menor de ter piora da IC ou morte cardiovascular do que aqueles em tratamento com placebo (HR: 0,74 [IC 95%: 0,65 a 0,85]; p-valor<0,001) (Figura 6; Tabela 8). Na Figura 6, pode-se notar a evidente separação das curvas de KM já nos primeiros meses e essa diferença se mantém a longo do tempo, o que demonstra o efeito da dapagliflozina a curto e longo prazo.

De forma similar, os componentes individuais do desfecho composto também apresentaram resultados favoráveis ao grupo dapagliflozina frente ao grupo placebo (Tabela 8). Durante o estudo, o número necessário para tratar (NNT) para prevenir um evento primário foi de 21 pacientes (IC 95%: 15 a 38).

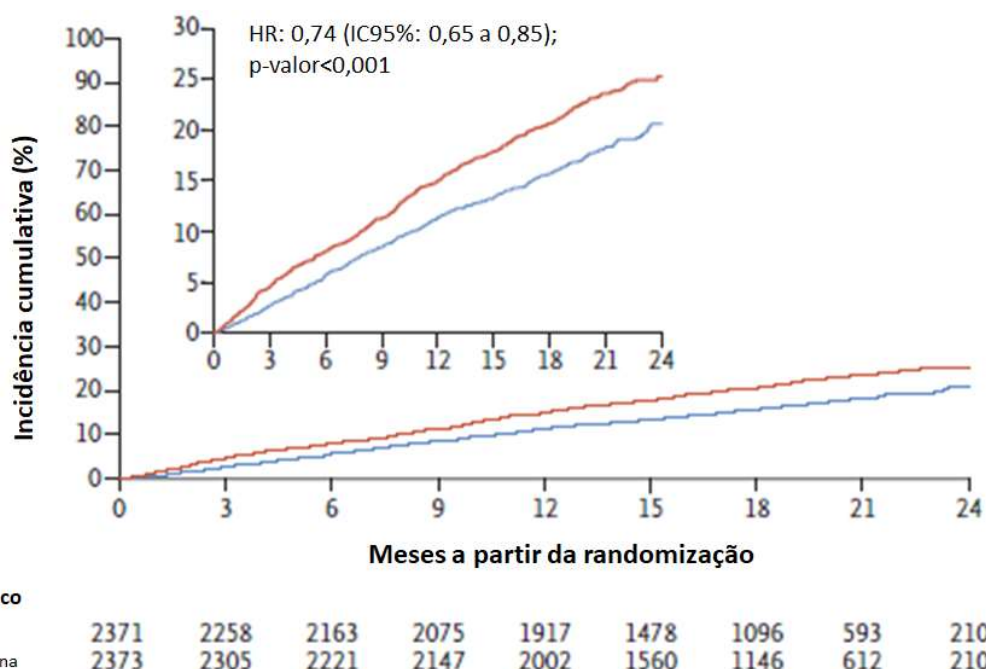
Nos desfechos secundários, a dapagliflozina reduziu o tempo até hospitalização por IC ou óbito por causa cardiovascular (HR: 0,75 [IC 95%: 0,65 a 0,85]; p-valor<0,001). A proporção de pacientes no grupo de dapagliflozina que vivenciaram evento CV ou internação por IC foi de 16,1% *versus* 20,9% no grupo placebo. Este desfecho foi bastante similar ao desfecho primário devido ao baixo número de visitas à emergência (10 no grupo de dapagliflozina e 23 no grupo placebo). Pacientes que receberam dapagliflozina, apresentaram um aumento médio maior no KCCQ-TSS em oito meses em comparação com placebo (6,1 ± 18,6 *versus* 3,3 ± 19,2; p-valor <0,001); isso porque mais pacientes que receberam dapagliflozina obtiveram aumentos ≥5 pontos (58,3% *versus* 50,9%; OR: 1,15; IC 95%: 1,08 a 1,23; p-valor <0,001), ≥10 pontos (54,5% *versus* 47,6%; OR: 1,15; IC 95%: 1,08 a 1,22; p-valor <0,0001) ou ≥15 pontos (54,0% *versus* 48,2%; OR: 1,14 IC 95%: 1,07 a 1,22; p-valor <0,0001), bem como menos pacientes nesse grupo tiveram

⁵ Este questionário possui uma escala que varia de 0 a 100 pontos, com maiores escores indicando menos sintomas e com uma mudança de ≥5 pontos indicando alteração clinicamente importante.

uma redução ≥ 5 pontos (25,3% versus 32,9%; OR: 0,84; IC 95%: 0,78 a 0,90; p-valor <0,001) em KCCQ-TSS, quando em comparação aos pacientes que receberam placebo. Nesse caso, um KCCQ-TSS mais alto indica uma carga de sintomas mais baixa.

O uso de dapagliflozina também reduziu a proporção de mortes por todas as causas versus placebo. Quanto a incidência de desfecho renal composto (piora na função renal) não houve diferença significativa entre os grupos (Tabela 8).

A análise de subgrupo foi avaliada em 14 subgrupos pré-especificados (Figura 7). Destaca-se que o efeito de dapagliflozina foi consistente entre os subgrupos pré-especificados na análise do desfecho primário. A análise de subgrupo foi considerada exploratória e, portanto, os resultados devem ser interpretados com cautela. Na subanálise de acordo com a classificação de NYHA, apesar da direção do efeito ter sido a mesma, houve uma diferença na magnitude do efeito do tratamento sugerindo um efeito clínico maior em pacientes com NYHA classe II, comparado com NYHA classe III/IV. A análise de subgrupo considerando outras variáveis de gravidade no *baseline* (NT-proBNP, KCCQ-TSS, fração de ejeção) não corroboram com este achado e o efeito da dapagliflozina foi consistente entre os grupos de gravidade.



HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confiança 95%.

Figura 6. Desfecho primário composto. McMurray, 2019. (3)

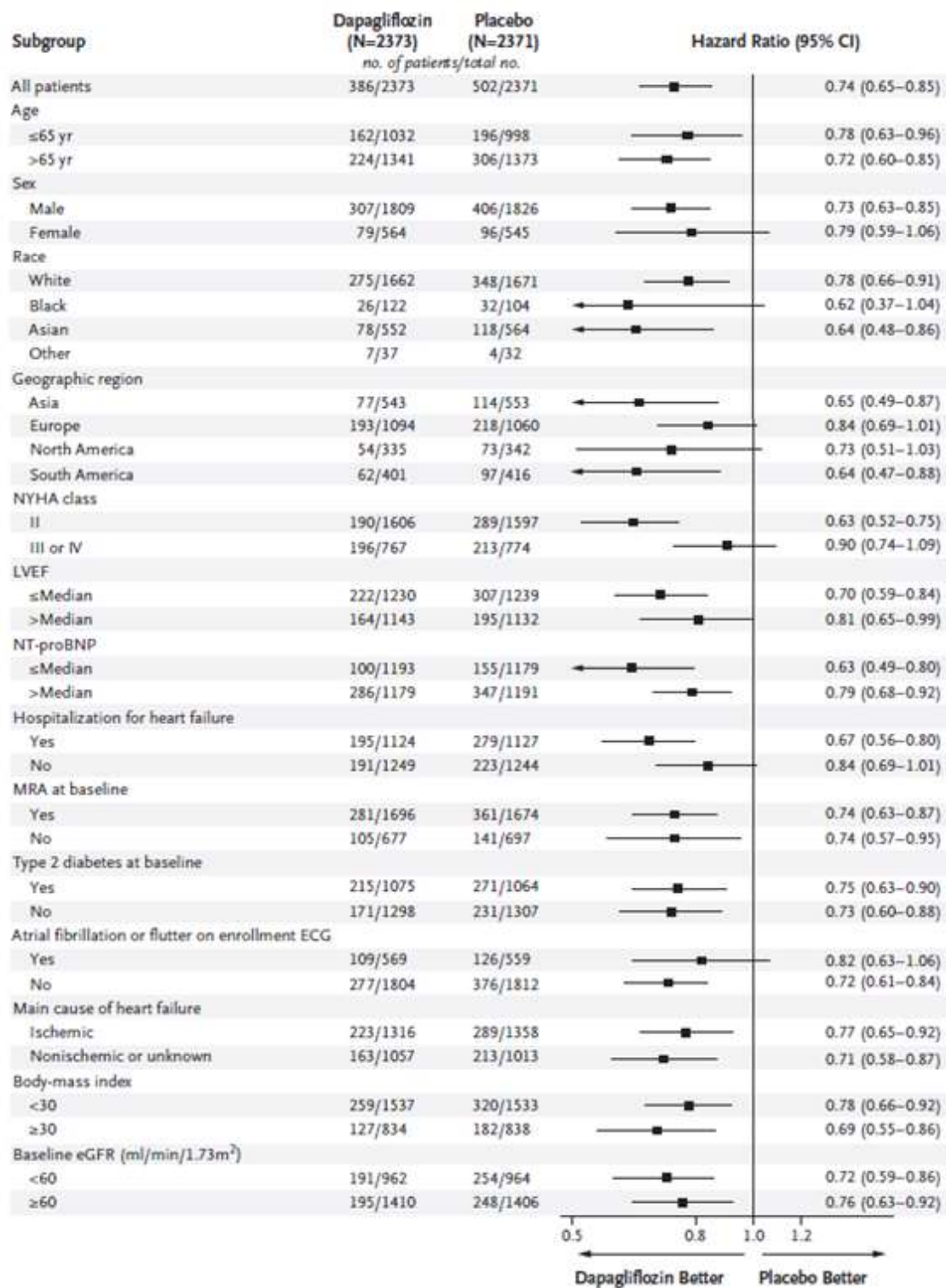


Figura 7. Análise de subgrupo do desfecho primário composto. McMurray, 2019. (3)

Em análise *post-hoc* em subgrupo de pacientes em uso de sacubitril/valsartana no *baseline*, o HR para dapagliflozina *versus* placebo foi de 0,75 (IC95%: 0,50 a 1,13) enquanto para aqueles pacientes sem uso prévio deste medicamento foi de 0,74 (IC95%: 0,65 a 0,86). Demonstrando que a adição da dapagliflozina teve efeito de redução da piora da IC ou óbito CV para aqueles pacientes que usavam ou não sacubitril/valsartana no *baseline*.

Oito pacientes (dapagliflozina: 5; placebo: 3) foram excluídos da análise de segurança por não terem recebido os tratamentos do estudo. A descontinuação por EAs ocorreu em 4,7% e 4,9% dos pacientes tratados com dapagliflozina e placebo, respectivamente. Os EAs de interesse não diferiram significativamente entre os grupos, sendo os mais frequentes depleção de volume (dapagliflozina: 7,5%; placebo: 6,8%), EA renal (dapagliflozina: 6,5%; placebo: 7,2%) e fratura (dapagliflozina: 2,1%; placebo: 2,1%) (Tabela 8). Os EAs graves relacionados a depleção de volume ocorreram em 1,2% dos pacientes tratados com dapagliflozina e em 1,7% dos pacientes tratados com placebo (p-valor=0,23). Os EAs renais graves foram significativamente menos frequentes no grupo dapagliflozina (1,6%) que no grupo placebo (2,7%; p-valor=0,009).

Tabela 8. Desfechos de eficácia e segurança. McMurray, 2019. (3)

Variáveis	Dapagliflozina (N=2.373)		Placebo (N=2.371)		HR, RR ou Diferença (IC 95%)	p-valor
	N (%)	Eventos/100 pacientes-ano	N (%)	Eventos/100 pacientes-ano		
Desfechos de eficácia						
Desfecho primário composto ¹	386 (16,3)	11,6	502 (21,2)	15,6	0,74 (0,65 a 0,85)	<0,001
Hospitalização ou visita à emergência por IC	237 (10,0)	7,1	326 (13,7)	10,1	0,70 (0,59 a 0,83)	NA
Hospitalização por IC	231 (9,7)	6,9	318 (13,4)	9,8	0,70 (0,59 a 0,83)	NA
Visita à emergência por IC	10 (0,4)	0,3	23 (1,0)	0,7	0,43 (0,20 a 0,90)	NA
Morte cardiovascular	227 (9,6)	6,5	273 (11,5)	7,9	0,82 (0,69 a 0,98)	NA
Desfechos secundários						
Morte cardiovascular ou hospitalização por IC	382 (16,1)	11,4	495 (20,9)	15,3	0,75 (0,65 a 0,85)	<0,001
Nº total de hospitalizações por IC ou mortes cardiovasculares ²	567	-	742	-	0,75 (0,65 a 0,85)	<0,001
Varição no escore de sintoma KCCQ no mês oito ³	6,1 (DP: 18,6)	-	3,3 (DP: 19,2)	-	0,75 (0,65 a 0,88)	<0,001
Piora na função renal ⁴	28 (1,2)	0,8	39 (1,6)	1,2	0,71 (0,44 a 1,16)	NA
Morte por qualquer causa	276 (11,6)	7,9	329 (13,9)	9,5	0,83 (0,71 a 0,97)	NA

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

Desfechos de segurança						
Descontinuação por EA - n/n total (%)	111/2368 (4,7)	-	116/2368 (4,9)	-	-	0,79
EA de interesse especial -n/n total (%)						
Depleção de volume	178/2368 (7,5)	-	162/2368 (6,8)	-	-	0,40
EA renal	153/2368 (6,5)	-	170/2368 (7,2)	-	-	0,36
Fratura	49/2368 (2,1)	-	50/2368 (2,1)	-	-	1,00
Amputação	13/2368 (0,5)	-	12/2368 (0,5)	-	-	1,00
Hipoglicemia maior	4/2368 (0,2)	-	4/2368 (0,2)	-	-	NA
Cetoacidose diabética	3/2368 (0,1)	-	0	-	-	NA
Gangrena de Fournier	0	-	1/2368 (<0,1)	-	-	NA
Parâmetros laboratoriais e outras medidas						
Variação a partir do <i>baseline</i> até o mês oito ⁵						
Hemoglobina glicada -%	-0,21 (DP: 1,14)		0,04 (DP: 1,29)		-0,24 (-0,34 a -0,13)	<0,001
Creatinina – mg/dL	0,07 (DP: 0,24)		0,04 (DP: 0,25)		0,02 (0,01 a 0,03)	<0,007
Hematócrito - %	2,31 (DP: 3,90)		-0,19 (DP: 3,81)		2,41 (2,21 a 2,62)	<0,001
NT pró-BNP – pg/mL	-196 (DP: 2387)	-	101 (DP: 2944)	-	-303 (-457 a -150)	<0,001
Peso – kg	-0,88 (DP: 3,86)	-	0,10 (DP: 4,09)	-	-0,87 (-1,11 a -0,62)	<0,001

Pressão sistólica – mm Hg	-1,92 (DP: 14,92)	-	-0,38 (DP: 15,27)	-	-1,27 (-2,09 a -0,45)	0,002
---------------------------	-------------------	---	-------------------	---	-----------------------	-------

IC: insuficiência cardíaca; IC 95%: intervalo de confiança 95%; KCCQ: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; DP: desvio padrão; NA: não se aplica; HR: *hazard ratio*; RR: razão de taxa; EA: evento adverso; NT pró-BNP: fração N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B.

¹ O desfecho primário foi composto de piora na IC (hospitalização ou visita à emergência resultando em terapia intravenosa por IC) ou morte cardiovascular por todas as causas.

² O número total de hospitalizações por IC e mortes cardiovasculares foram analisados por média, com efeito de tratamento reportado como RR.

³ O efeito do tratamento é apresentado como razão de ganho, em que um valor maior que um indica superioridade.

⁴ A piora da função renal é um desfecho composto da redução de 50% ou mais da taxa de filtração glomerular estimada sustentada por pelo menos 28 dias, doença renal terminal, ou morte por causas renais. EAs graves de lesão renal aguda foram reportados por 23 pacientes (1,0%) no grupo dapagliflozina e por 46 pacientes (1,9%) no grupo placebo (p-valor=0,007).

⁵ Estimativa de efeito: diferença entre grupos.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

Os autores concluíram que o uso de dapagliflozina em pacientes com IC e redução da fração de ejeção levou a menor risco de piora da doença ou morte por causas cardiovasculares, além de menores frequências de hospitalização e melhores escores de sintomas que o uso de placebo, independente da presença de diabetes.

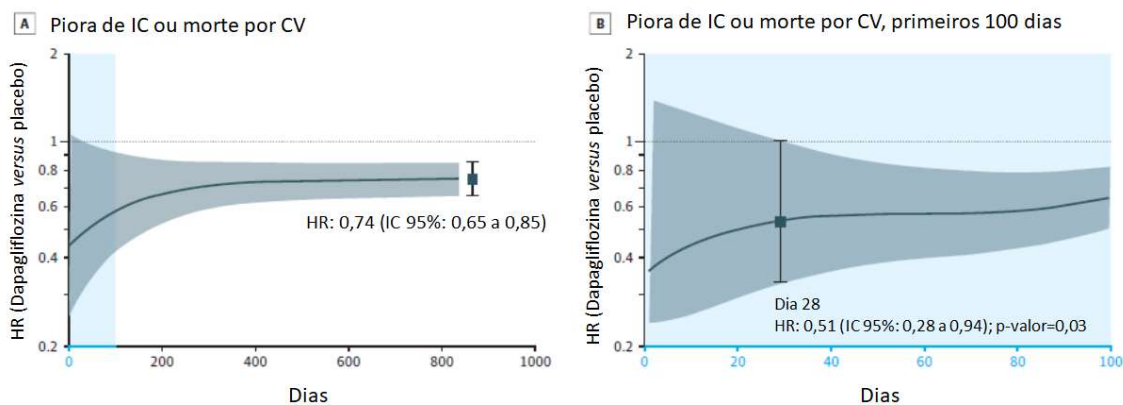
5.5.1.3 Outras análises do estudo DAPA-HF

Berg 2021 – subanálise de acordo com o tempo até atingir o benefício clínico e análise de subgrupo por hospitalizações prévias.

Berg *et al.*, 2021 (68), avaliaram através de uma análise *post hoc* do ECR DAPA-HF (3) o tempo até o início do benefício clínico, e a magnitude do mesmo, com o tratamento com dapagliflozina em função de hospitalizações anteriores por IC. Os dados metodológicos do estudo DAPA-HF foram previamente descritos por McMurray *et al.*, 2019. (3)

O desfecho considerado nessa subanálise foi composto de morte cardiovascular ou agravamento da IC.

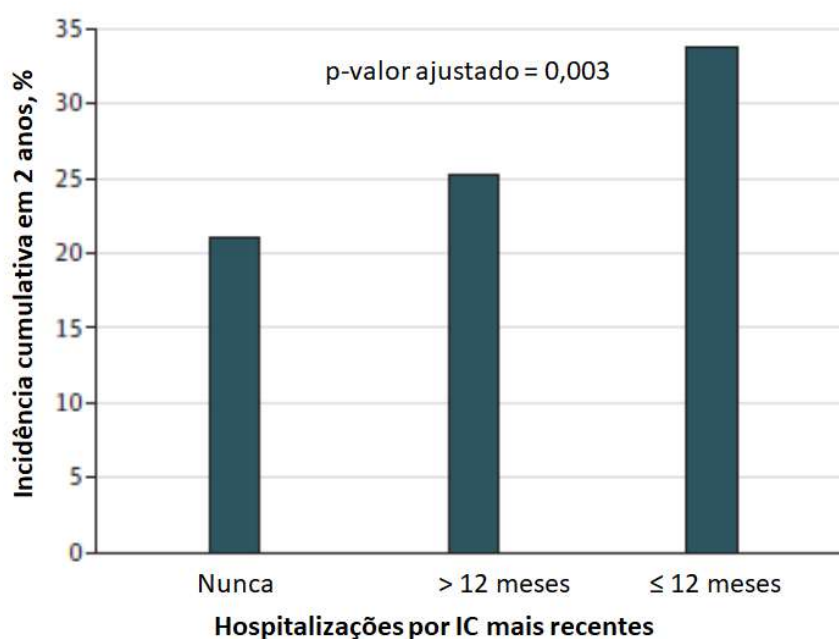
Na Figura 8 é possível observar que a o efeito de redução da piora da IC (hospitalização e visita à emergência por IC) ou óbito cardiovascular no grupo da dapagliflozina foi observada de forma rápida, com um benefício estatisticamente significativo sustentado a partir de 28 dias após a randomização (HR em 28 dias: 0,51 [IC 95%: 0,28 a 0,94]; p-valor= 0,03).



IC: insuficiência acardíaca; CV: cardiovasculares; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Figura 8. A) Tratamento com dapagliflozina versus placebo para o desfecho de eficácia primário; (B) tratamento com dapagliflozina versus placebo para o desfecho de eficácia primário nos primeiros 100 dias. Berg, 2021. (68)

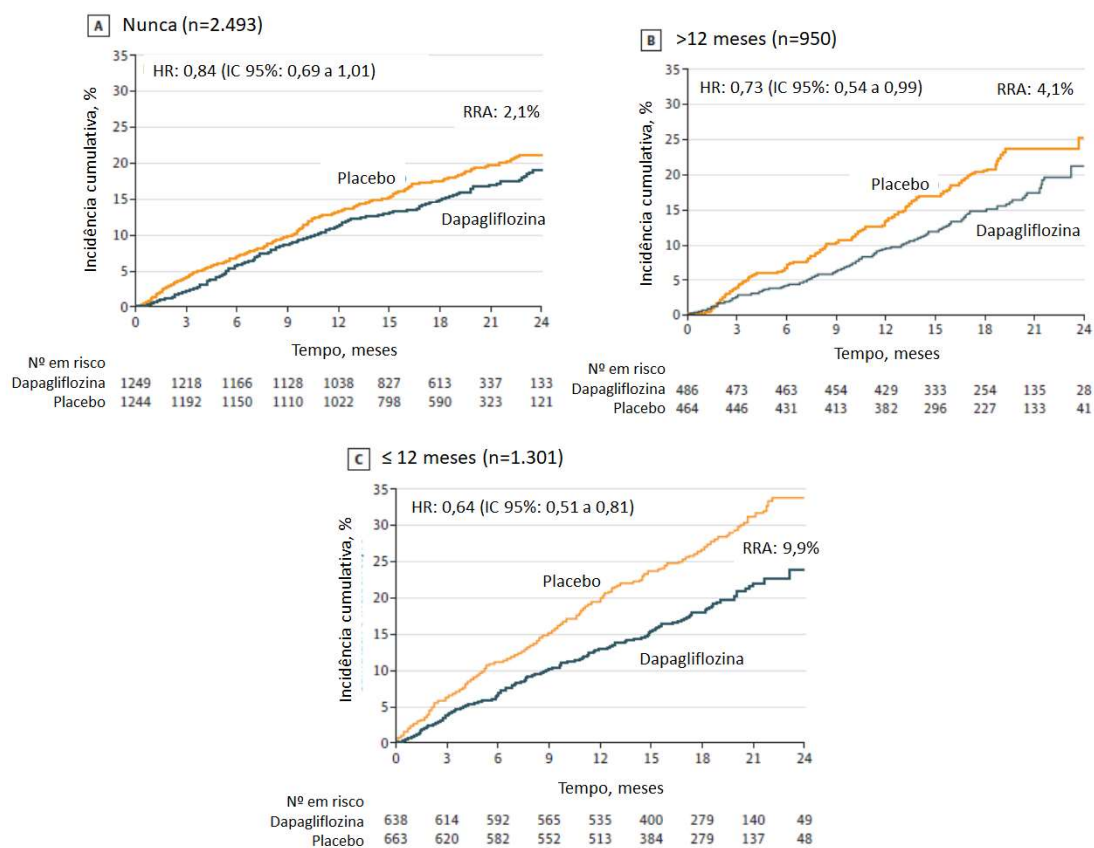
Um total de 2.251 pacientes (47,4%) haviam sido hospitalizados anteriormente por IC, e 1.301 (27,4%) haviam sido hospitalizados nos 12 meses anteriores ao início do estudo. Entre os pacientes tratados com placebo, houve um aumento gradual do risco de piora da IC (hospitalização ou emergência por IC) ou óbito CV quanto mais próximo tivesse ocorrido o evento de hospitalização, com taxas de Kaplan-Meier de 2 anos de 21,1%, 25,3% e 33,8% (p-valor ajustado=0,003) para pacientes com hospitalização por IC anterior como “nunca”, “há mais de 12 meses” e “há 12 meses ou menos”, respectivamente (Figura 9). As taxas de HR ajustadas foram 1,08 [IC95%: 0,90 a 1,29] e 1,30 [IC95%: 1,12 a 1,51] para aqueles hospitalizados com > 12 meses e ≤ 12 meses.



IC: insuficiência cardíaca

Figura 9. Incidência cumulativa de morte cardiovascular ou agravamento do evento de IC em 2 anos de acordo com o momento da hospitalização por IC mais recente. Berg, 2021. (68)

A dapagliflozina reduziu o risco relativo do desfecho primário em 16% (HR: 0,84 [IC95%: 0,69 a 1,01]) em pacientes sem hospitalização por IC, 27% (HR: 0,73 [IC95%: 0,54 a 0,99]) em pacientes que hospitalizaram há mais de 12 meses e 36% (HR: 0,64 [IC95%: 0,51 a 0,80]) em pacientes que hospitalizaram há menos de 12 meses, (p-valor=0,07). Assim, os pacientes com hospitalização por IC mais recente tenderam a apresentar maiores reduções de risco absoluto com dapagliflozina em 2 anos, sendo essa de 2,1% (IC 95%: -1,9% a 6,1%), em comparação a 4,1% (IC 95%: -3,6% a 11,7%) e 9,9% (IC 95%: 3,3% a 16,5%) para pacientes com > 12 meses e ≤ 12 meses, respectivamente (p-valor=0,05) (Figura 10).



RRA: redução de risco absoluto; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Figura 10. Efeito do tratamento com dapagliflozina no desfecho composto primário de acordo com o momento da hospitalização por IC. Berg, 2021. (68)

Portanto, o tratamento com dapagliflozina foi associado a uma redução rápida do risco de morte cardiovascular ou agravamento da IC, com um benefício sustentado estatisticamente significativo, sendo observado logo após a randomização. Além disso, pacientes com hospitalização por IC mais recente apresentaram risco particularmente alto e vivenciaram maiores reduções de risco relativo e absoluto com o tratamento com dapagliflozina.

Docherty 2021 – subanálise de acordo com a sobrevivência em longo prazo

Docherty *et al.*, 2021 (69), conduziram uma análise *post hoc* do estudo DAPA-HF (3) com o objetivo de estimar os efeitos do tratamento de longo prazo com dapagliflozina em pacientes

com IC com fração de ejeção reduzida, ao longo da vida dos pacientes, em comparação ao placebo.

Foi realizada uma análise exploratória do ECR DAPA-HF, e o seguimento de acompanhamento se deu até junho de 2019, com duração média do seguimento de 17,6 (DP: 5,2) meses.

O desfecho primário foi o mesmo do estudo pivotal. Os resultados do ensaio foram extrapolados para estimar os efeitos projetados do tratamento de longo prazo da dapagliflozina ao longo da vida de um paciente para o desfecho primário e o desfecho secundário de morte por qualquer causa.

A Figura 11 reporta dados de sobrevida livre de eventos para o desfecho primário em um paciente de 65 anos, com sobrevida livre de eventos média extrapolada de 6,2 anos para placebo e 8,3 anos para dapagliflozina, representando um ganho de 2,1 anos (IC 95%: 0,8 a 3,3; p-valor = 0,002) com o tratamento com dapagliflozina (Figura 11A).

Além disso, a sobrevida livre de eventos média foi maior para todas as idades em pacientes que receberam dapagliflozina em comparação com placebo (Figura 12A), com ganho extrapolado na sobrevida livre de eventos média variando de 3,0 anos (IC 95%: 0,1 a 6,0), em um paciente com 45 anos de idade, a 1,6 anos (IC 95%: 0,5 a 2,6) em um paciente com 80 anos (Figura 12B).

Ao considerar o desfecho de morte por qualquer causa, a expectativa de vida média extrapolada para um indivíduo com 65 anos foi de 9,1 anos para o placebo e 10,8 anos para a dapagliflozina, com um ganho na sobrevida de 1,7 anos (IC 95%: 0,1 a 3,3 anos; p-valor=0,03) com dapagliflozina (Figura 11B).

Adicionalmente, a expectativa de vida média extrapolada foi maior com dapagliflozina, em comparação com placebo, em toda a faixa etária avaliada (Figura 12C). O ganho projetado na sobrevida variou de 2,6 anos (IC 95%: -1,4 a 6,7 anos) em um paciente com idade de 45 anos a 1,1 anos (IC 95%: -0,01 a 2,2 anos) em um paciente de 80 anos (Figura 12D).

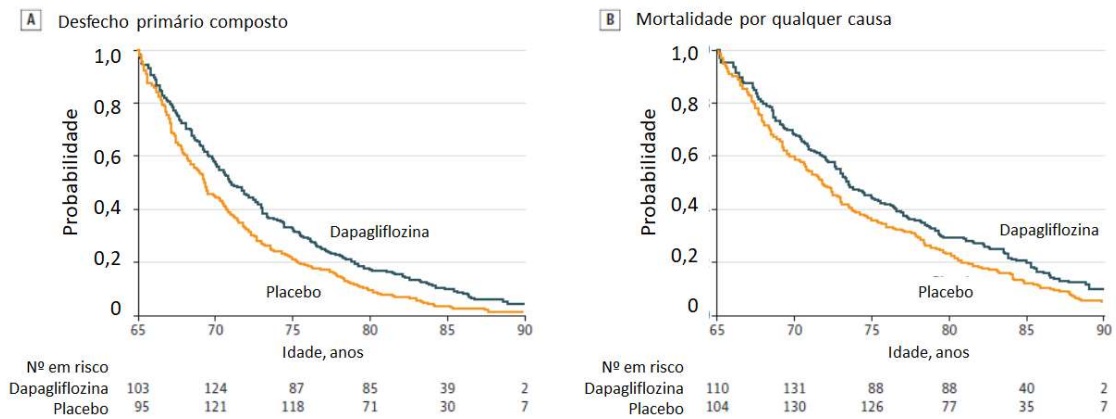


Figura 11. Probabilidade do desfecho primário composto (A) ou morte por qualquer causa (B) de acordo com a idade. Docherty, 2021. (69)

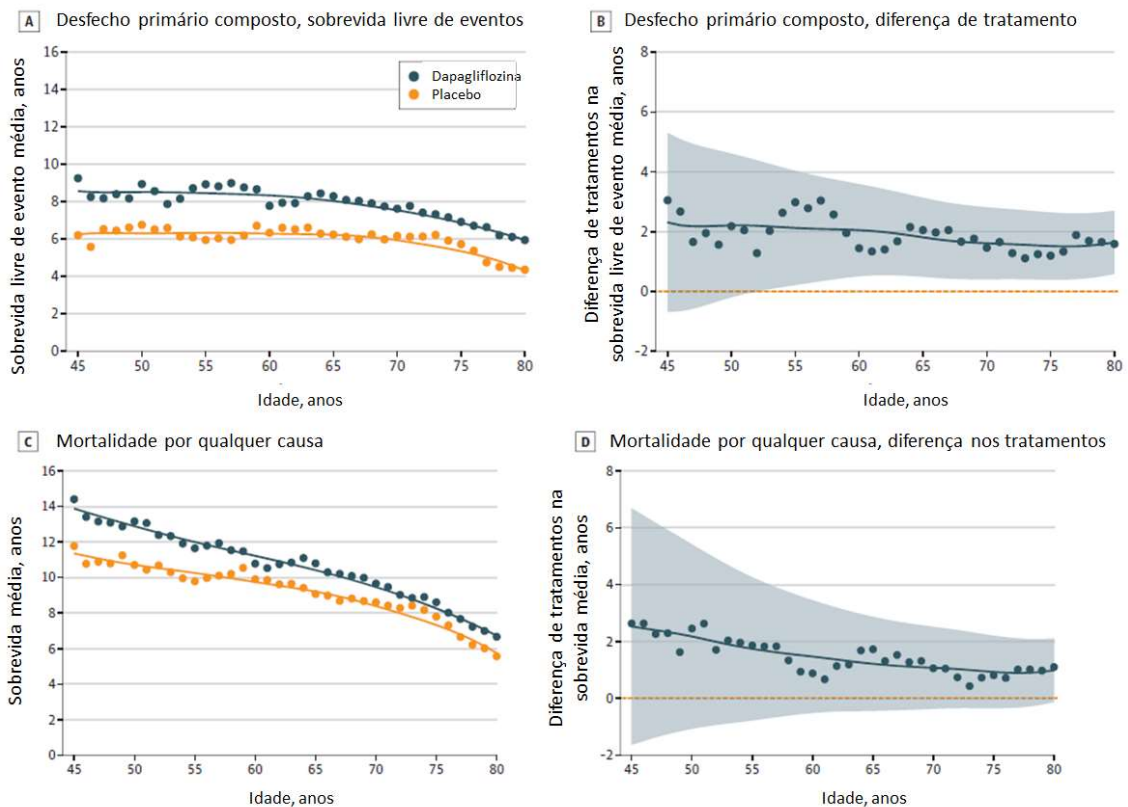


Figura 12. Tempo médio extrapolado de sobrevida livre de eventos e diferença entre grupos de tratamento no estudo. Curvas de extrapolação em longo prazo da sobrevida livre de eventos média (A e C), com dapagliflozina e placebo por idade do paciente, usando os dados de acompanhamento de curto prazo em DAPA-HF. Estimativas da diferença dos tratamentos,

por idade, para cada um dos desfechos (B e D); a linha azul contínua representa uma estimativa suavizada da diferença de tratamento e o sombreado azul uma estimativa suavizada do IC95%. A linha laranja interrompida representa a linha de efeito nulo. Docherty, 2021. (69)

Em conclusão, os resultados sugerem, portanto, que quando os resultados do DAPA-HF são extrapolados ao longo da vida de um paciente, estima-se que a dapagliflozina forneça ganhos clinicamente significativos na sobrevida livre de eventos e na sobrevida global.

Jhund 2021 – subanálise de acordo com número de hospitalização totais

Jhund *et al.*, 2021 (70), realizaram uma subanálise do estudo DAPA-HF (3), com o objetivo de avaliar a eficácia do tratamento com dapagliflozina na redução da taxa de hospitalizações totais (ou seja, primeira e repetição) devido a IC com fração de ejeção reduzida.

O número total de hospitalizações por IC e mortes cardiovasculares foi examinado usando a abordagem de taxas proporcionais de Lei-Wei-Yang-Ying e um modelo de fragilidade para cada uma das hospitalizações por IC recorrentes e tempo de morte cardiovascular. Variáveis associadas ao risco de hospitalizações recorrentes foram exploradas em um modelo multivariável Lei-Wei-Yang-Ying.

De 2.371 pacientes randomizados para receber placebo, 318 apresentaram 469 hospitalizações por IC; de 2.373 que receberam dapagliflozina, 230 pacientes apresentaram 340 internações. Em um modelo multivariável, os fatores associados a um maior risco de hospitalizações recorrentes por IC incluíram frequência cardíaca mais elevada, NT pro-BNP mais alto, bem como a classe NYHA.

No modelo Lei-Wei-Yang-Ying, a razão de taxa para hospitalizações recorrentes por IC ou morte cardiovascular foi de 0,75 (IC95%: 0,65 a 0,88; p-valor=0,0002), favorecendo dapagliflozina (Figura 13).

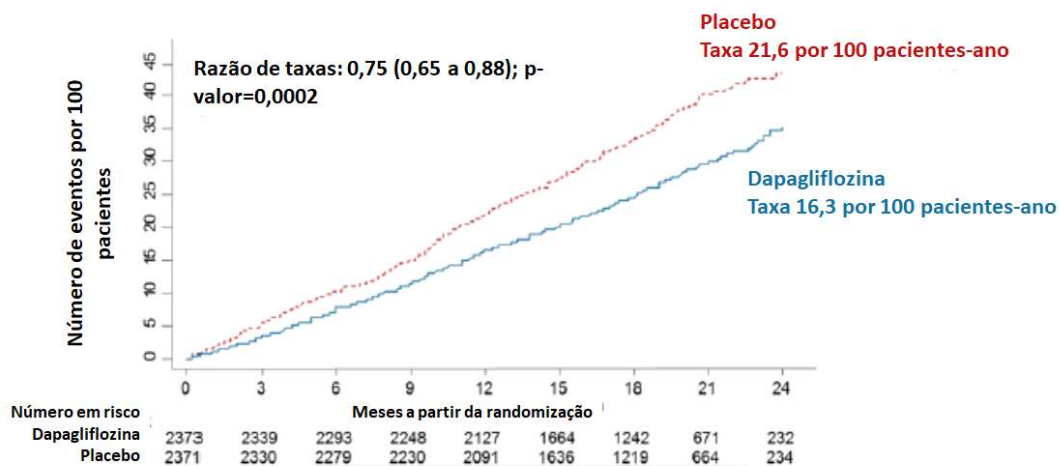
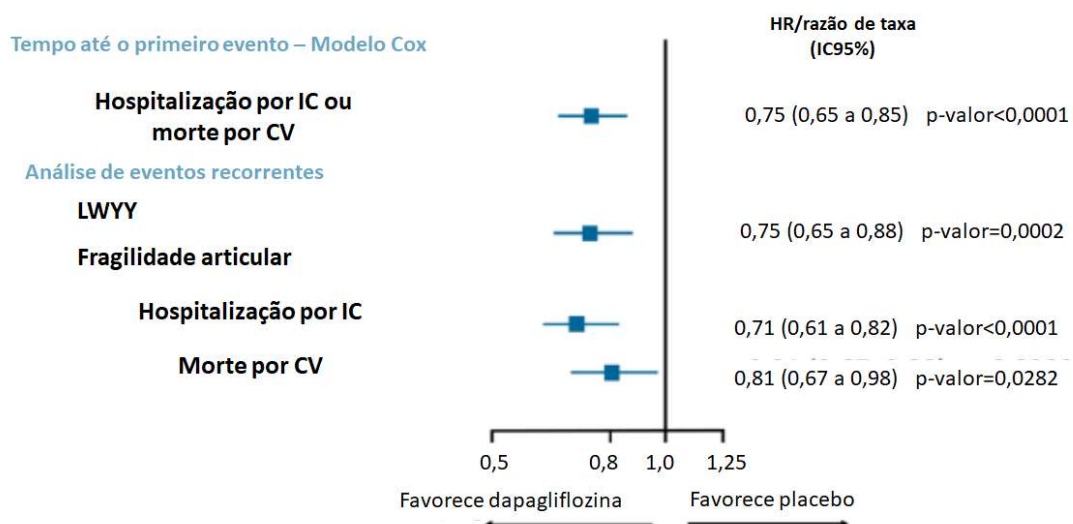


Figura 13. Incidência cumulativa de hospitalizações total por IC e morte cardiovascular. Jhund, 2021. (70)

No modelo de fragilidade, a razão de taxa para hospitalizações total por IC foi de 0,71 (IC95%: 0,61 a 0,82), p-valor<0,0001. De forma similar, para morte cardiovascular, o HR foi de 0,81 (IC95%: 0,67 a 0,98), p-valor=0,0282 (Figura 14). Em todas as análises, o resultado favoreceu dapagliflozina.



IC: insuficiência cardíaca; LWYY: modelo de Lei-Wei-Yang-Yin; CV: cardiovascular; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Figura 14. Efeito da dapagliflozina na morte cardiovascular ou hospitalização por IC usando um modelo de Cox do tempo até o primeiro evento, hospitalizações por IC recorrentes ou morte cardiovascular usando o método LWYY e modelo de fragilidade. Jhund, 2021. (70)

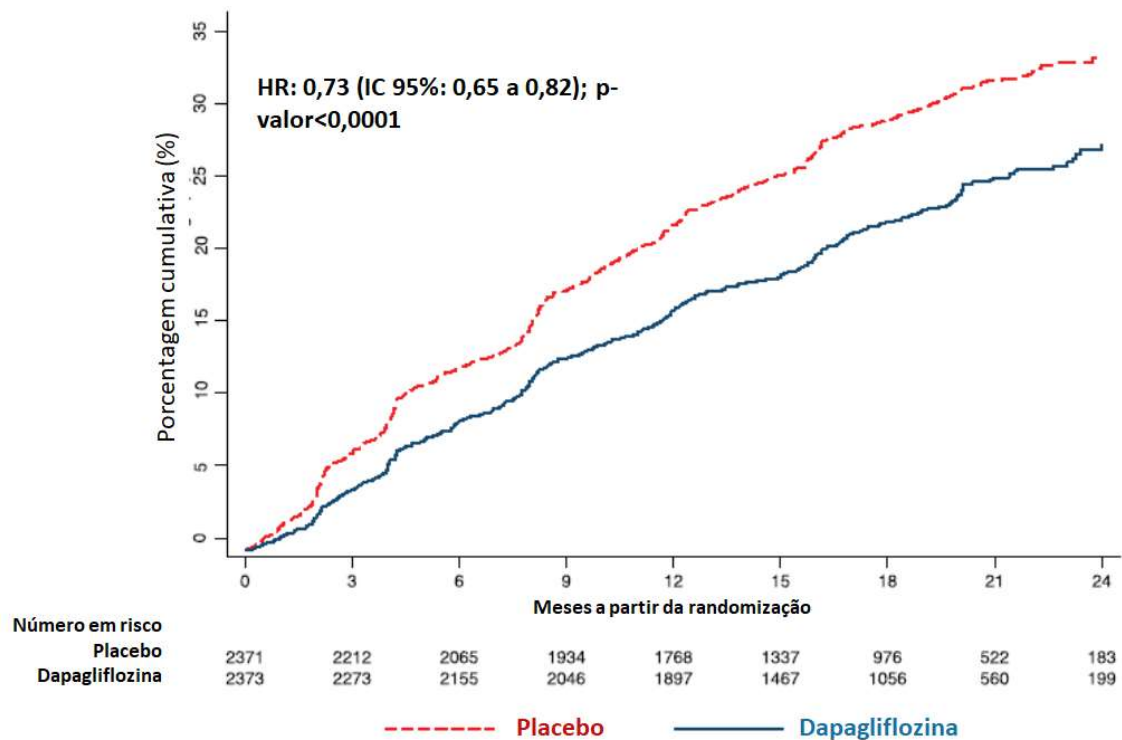
Sendo assim, a dapagliflozina reduziu significativamente o risco de hospitalizações total por IC (primeira e repetição) e morte cardiovascular.

Docherty, 2020 – subanálise de acordo com desfechos ambulatoriais

Docherty *et al.*, 2020 (90), conduziram uma subanálise do estudo DAPA-HF (3), com o objetivo de avaliar a frequência e a relevância dos episódios de piora de sinais e sintomas da IC levando ao aumento de terapia oral e os efeitos da dapagliflozina sobre esses eventos adicionais.

O desfecho primário foi composto de um episódio de agravamento da IC (hospitalização por IC ou uma visita à emergência por IC exigindo terapia intravenosa) ou morte cardiovascular, o que ocorreu primeiro. Um desfecho exploratório pré-especificado adicional foi o desfecho primário mais o agravamento dos sintomas/sinais de IC, levando ao início de um novo tratamento oral ou à intensificação daquele em uso.

No grupo que recebeu placebo, 28,8% (n=684 de 2.371) pacientes e, no grupo dapagliflozina, 22,2% (n=527 de 2.373) dos pacientes vivenciaram o desfecho expandido (HR: 0,73 [IC95%: 0,65 a 0,82]; p-valor<0,0001) (Figura 15). Cada componente do desfecho composto foi reduzido significativamente pelo tratamento com dapagliflozina.



HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Figura 15. Curvas de Kaplan-Meier para o resultado composto expandido de tempo até a primeira morte cardiovascular, hospitalização por IC, visita de emergência devido a IC ou intensificação do tratamento da terapia para IC, de acordo com o grupo de tratamento. Docherty, 2020. (90)

Durante o período de acompanhamento mediano de 18,2 meses, o número necessário para tratar com dapagliflozina para evitar que um paciente vivenciasse um episódio de piora fatal ou não fatal foi 16. Entre os 4.744 pacientes randomizados, o primeiro episódio de piora foi a intensificação ambulatorial do tratamento em 8,6% (n=407), uma visita de emergência por IC com terapia intravenosa em 0,4% (n=20), hospitalização por IC em 10,3% (n=489) e morte cardiovascular em 6,2% (n=295) dos pacientes.

Além disso, o risco ajustado de morte por qualquer causa (em comparação com nenhum evento) após uma piora ambulatorial foi HR: 2,67 (IC95%: 2,03 a 3,52); após uma visita de IC urgente, o risco ajustado de morte foi HR: 3,00 (IC95%: 1,39 a 6,48); e após uma hospitalização por IC, o risco ajustado de morte foi HR: 6,21 (IC95%: 5,07 a 7,62).

Dito isso, no DAPA-HF, episódios ambulatoriais de piora da IC foram comuns, apresentaram importância prognóstica e foram reduzidos pelo tratamento com dapagliflozina.

Kosiborod, 2020 – subanálise de comprometimento sintomático e estados de saúde

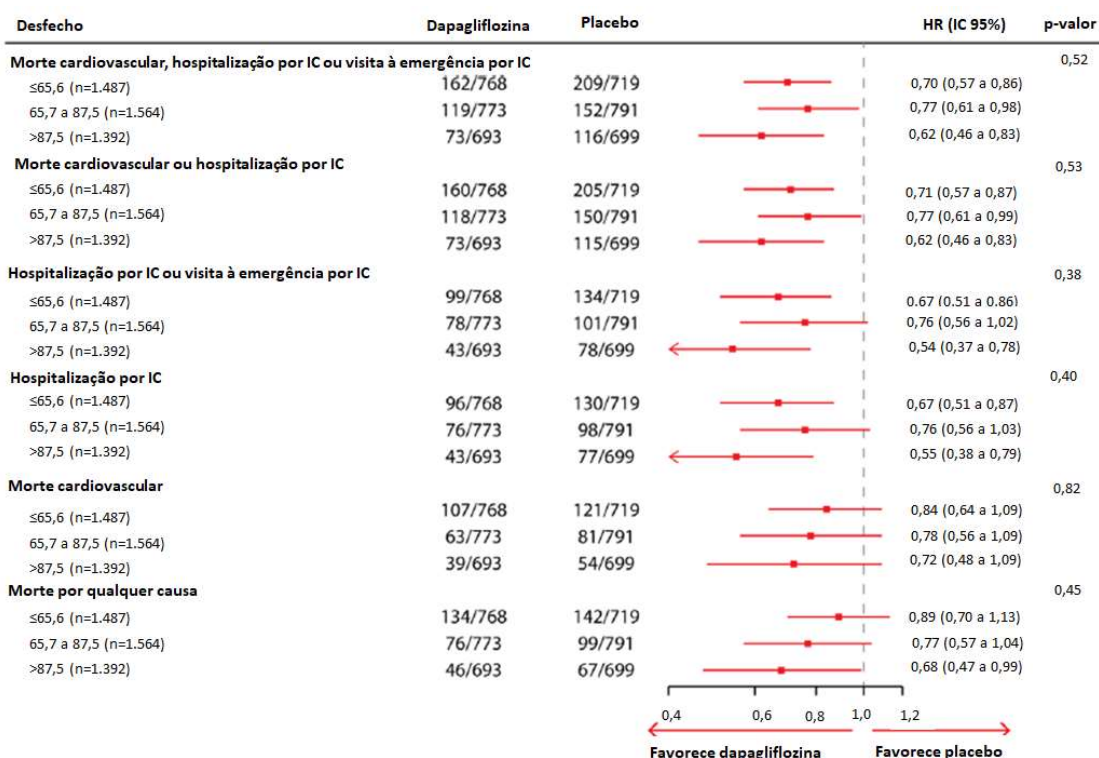
Kosiborod *et al.*, 2020 (72) conduziram uma análise *post-hoc* do estudo DAPA-HF (3), com o objetivo de avaliar a dapagliflozina *versus* placebo de acordo com o comprometimento sintomático no *baseline*, além de avaliar os estados de saúde. Os dados metodológicos do estudo DAPA-HF foram previamente descritos por McMurray *et al.*, 2019. (3)

Para isso, foram considerados dados do instrumento KCCQ, um questionário específico que quantifica sintomas, função física, qualidade de vida e função social nas duas últimas semanas. Este instrumento apresenta três tipos de escores: pontuação total dos sintomas (KCCQ-TTS), pontuação resumo clínico (KCCQ-CSS) e pontuação total resumo (KCCQ-OSS).

Assim, observou-se que o uso de dapagliflozina reduziu o desfecho composto de piora da IC ou morte cardiovascular em todo o intervalo de KCCQ-TSS no *baseline*, sem evidência de heterogeneidade do efeito do tratamento. Ainda, pacientes de todos os tercís avaliados vivenciaram benefício significativo quando avaliados frente ao placebo:

- Menor tercíl ($\leq 65,6$) – HR: 0,70 (IC 95%: 0,57 a 0,86);
- Tercíl intermediário (65,7 a 87,5) – HR: 0,77 (IC 95%: 0,61 a 0,98);
- Maior tercíl ($> 87,5$) – HR: 0,62 (IC 95%: 0,46 a 0,83) – p-valor para heterogeneidade= 0,52.

A ausência de heterogeneidade também foi observada nos demais desfechos de morte cardiovascular ou hospitalização por IC, hospitalização por IC ou visita à emergência por IC, hospitalização por IC, morte cardiovascular e morte por todas as causas. Em todos os casos, o p-valor para heterogeneidade não apresentou significância estatística (Figura 16).



HR: *hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confiança 95%; IC: insuficiência cardíaca; KCCQ-TTS: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* - pontuação total dos sintomas.

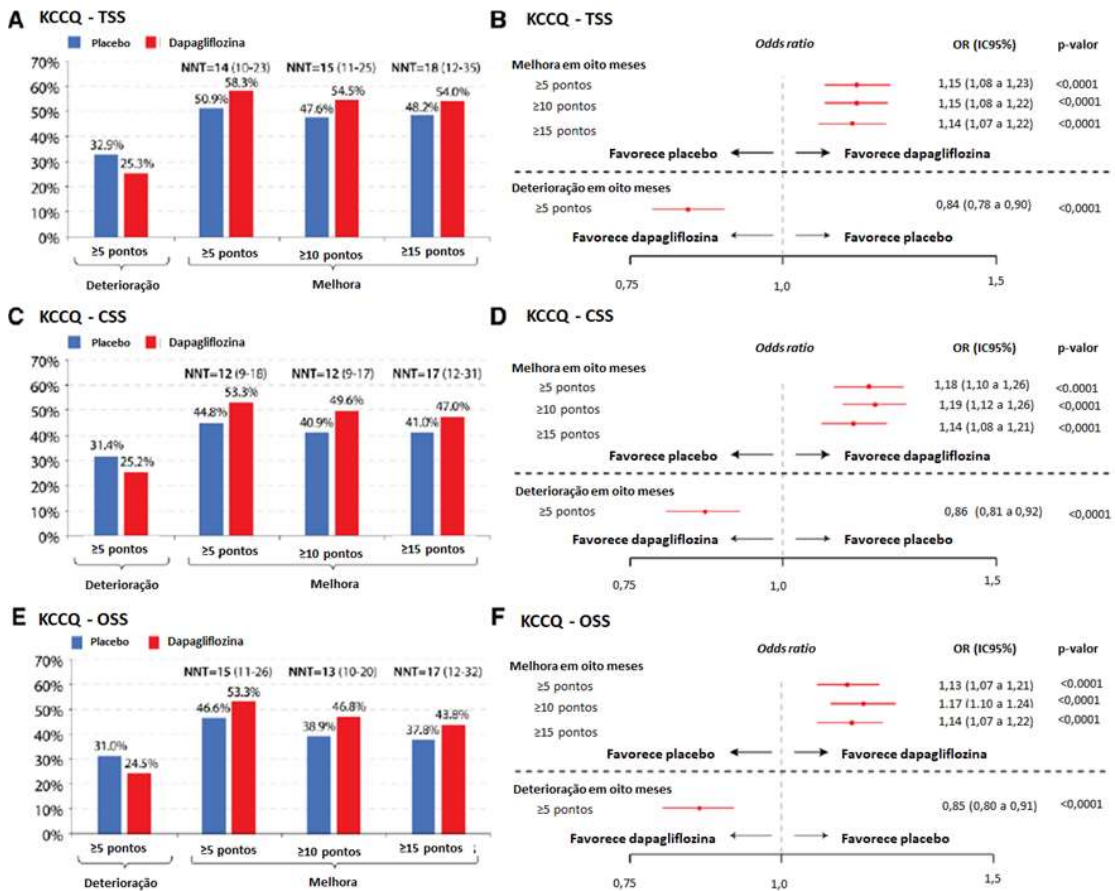
Figura 16. Efeito da dapagliflozina frente ao placebo em cada evento clínico de acordo com os tercís do escore KCCQ-TSS no *baseline*. Kosiborod, 2020. (72)

No intervalo de quatro meses a partir do *baseline*, as variações médias foram significativamente maiores para a dapagliflozina quando comparada ao placebo para os escores KCCQ-TSS, CSS e OSS. Isto representou uma diferença entre as médias de 1,9 pontos, 1,8 pontos e 1,7 pontos, respectivamente, favorecendo a dapagliflozina (p-valor<0,0001 para todas as diferenças). Tais diferenças de dapagliflozina *versus* placebo foram mantidas em oito meses:

- KCCQ-TSS: 2,8 pontos (p-valor<0,0001);
- KCCQ-CSS: 2,5 pontos (p-valor<0,0001);
- KCCQ-OSS: 2,3 pontos (p-valor<0,0001).

Na análise de respondedores do KCCQ em oito meses, a chance de deterioração foi significativamente menor para dapagliflozina que para placebo, tanto para KCCQ-TSS (*odds ratio* [OR]: 0,84 [IC 95%: 0,78 a 0,90]; p-valor<0,0001), quanto para KCCQ-CSS (OR: 0,86 [IC 95%: 0,81 a 0,92]; p-valor<0,0001) e KCCQ-OSS (OR: 0,85 [IC 95%: 0,80 a 0,91]; p-valor<0,0001). De forma

similar, em todos os escores de KCCQ, o uso de dapagliflozina levou a chance significativamente maior de melhora clinicamente importante *versus* placebo em todos os níveis de pontuação (p-valor<0,0001) (Figura 17).



OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confiança 95%; IC: insuficiência cardíaca; NNT: número necessário para tratar; KCCQ-TTS: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* - pontuação total dos sintomas; KCCQ-CSS: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* - pontuação resumo clínico; KCCQ-OSS: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* - pontuação total resumo.

Figura 17. Análise das variações clinicamente importantes de KCCQ em oito meses por respondedor. Kosiborod, 2020. (72)

Os autores concluíram que o uso de dapagliflozina foi capaz de reduzir a morte e hospitalização por IC independente dos valores de KCCQ no *baseline*. Além disso, quando comparada ao

placebo, dapagliflozina apresentou melhora nos sintomas, no *status* funcional e na qualidade de vida dos pacientes com IC e fração de ejeção reduzida.

Desfechos de interesse segundo as análises de subgrupos do estudo DAPA-HF

Foram incluídas 16 análises de subgrupos do estudo DAPA-HF, as quais avaliaram os desfechos de interesse segundo: (i) *status* de anemia, (ii) etiologia da IC, (iii) idade dos pacientes, (iv) diagnóstico, (v) presença de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), (vi) presença de doença renal crônica (DRC), (vii) gênero, (viii) IMC, (ix) fração de ejeção, (x) presença/ausência de diabetes *mellitus* tipo 2, (xi) terapia padrão, (xii) uso de antiglicemiante, (xiii) uso de diurético, (xiv) uso de sacubitril/valsartana, (xv) uso de mineralocorticoides e (xvi) *status* de pressão arterial. Os desfechos principais para cada subgrupo analisado se encontram na Tabela 9. Em todos os casos não foram reportadas diferenças entre os subgrupos avaliados. (73–84,86–88)

Docherty *et al.*, 2020 (83), demonstraram um benefício consistente da dapagliflozina + terapia padrão, em relação ao placebo + terapia padrão, independentemente da terapia padrão usada ou de terapia com dispositivo. Esses achados sugerem que os efeitos da dapagliflozina são incrementais e complementares às terapias padrão para pacientes com IC com fração de ejeção reduzida. Em análise *post-hoc* em subgrupo de pacientes em uso de sacubitril/valsartana no *baseline*, o HR para dapagliflozina *versus* placebo foi de 0,75 (IC95%: 0,50 a 1,13) enquanto para aqueles pacientes sem uso prévio deste medicamento foi de 0,74 (IC95%: 0,65 a 0,86). Demonstrando que a adição da dapagliflozina teve efeito de redução da piora da IC ou óbito CV para aqueles pacientes que fizeram ou não intensificação de tratamento com sacubitril/valsartana (84).

Além disso, especificamente para o estudo publicado por Dewan *et al.*, 2020 (81), a FEVE no *baseline* foi um preditor significativo de hospitalização e mortalidade (mas não de sintomas) em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida incluídos no DAPA-HF. No entanto, a FEVE não modificou o efeito benéfico da dapagliflozina nos desfechos de mortalidade/morbidade, ou sintomas, em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida em geral e naqueles com e sem diabetes separadamente.

Adicionalmente, Martinez *et al.*, 2020 (75), concluíram que o tratamento com dapagliflozina + terapia padrão também foi capaz de reduzir o risco de morte e agravamento da IC, bem como

melhorou os sintomas, em todo o amplo espectro de idades avaliadas na DAPA-HF. E, dessa forma, não houve desequilíbrio significativo na tolerabilidade ou EAs com o tratamento com dapagliflozina, mesmo em idosos.

Bem como, Petrie *et al.*, 2020 (82), na análise exploratória conduzida, reportaram que a dapagliflozina em comparação com placebo, quando adicionada à terapia padrão, reduziu significativamente o risco de agravamento da IC ou morte cardiovascular, independentemente do *status* de diabetes dos pacientes.

Tabela 9. Desfechos de interesse segundo os subgrupos do estudo DAPA-HF. (73–84,86–88)

Autor, Ano	Subgrupos	Desfecho primário composto		Morte cardiovascular		Morte por todas as causas	
		HR (IC 95%)	p-valor ¹	HR (IC 95%)	p-valor ¹	HR (IC 95%)	p-valor ¹
Docherty, 2021	Com anemia; n=1.032	0,68 (0,52 a 0,88)	0,44	0,74 (0,52 a 1,05)	0,48	0,78 (0,57 a 1,08)	0,67
	Sem anemia; n=3.659	0,76 (0,65 a 0,89)		0,85 (0,70 a 1,05)		0,85 (0,70 a 1,02)	
Butt, 2021	Etiologia isquêmica; n=2.674	0,77 (0,65 a 0,92)	0,55	0,92 (0,74 a 1,14)	0,13	0,92 (0,76 a 1,12)	0,10
	Etiologia não- isquêmica; n=2.070	0,71 (0,58 a 0,87)		0,69 (0,51 a 0,93)		0,70 (0,53 a 0,92)	
Martinez, 2020	Idade <55 anos; n=636	0,87 (0,60 a 1,28)	0,76	0,85 (0,51 a 1,43)	0,97	0,81 (0,49 a 1,35)	0,93
	Idade entre 55 e 64 anos; n=1.242	0,71 (0,55 a 0,93)		0,87 (0,62 a 1,23)		0,91 (0,66 a 1,25)	
	Idade entre 65 e 74 anos; n=1.717	0,76 (0,61 a 0,95)		0,78 (0,58 a 1,04)		0,80 (0,62 a 1,05)	
	Idade ≥75 anos; n=1.149	0,68 (0,53 a 0,88)		0,83 (0,58 a 1,17),		0,79 (0,58 a 1,08)	
Yeoh, 2020	Duração da doença ≥2 a 12 meses; n=1.098	0,86 (0,63 a 1,18)	0,26	0,96 (0,63 a 1,45)	0,54	0,97 (0,66 a 1,40)	0,52
	Duração da doença >1 a 2 anos; n=686	0,95 (0,64 a 1,42)		0,79 (0,45 a 1,36)		0,80 (0,48 a 1,33)	
	Duração da doença >2 a 5 anos; n=1.105	0,74 (0,57 a 0,96)		0,94 (0,67 a 1,33)		0,92 (0,68 a 1,26)	
	Duração da doença > 5 anos; n=1.855	0,64 (0,53 a 0,78)		0,72 (0,55 a 0,93)		0,72 (0,57 a 0,92)	

Dewan, 2021	Com DPOC; n=585	0,67 (0,48 a 0,93)	0,47	0,96 (0,61 a 1,51)	0,47	0,83 (0,57 a 1,22)	0,96
	Sem DPOC; n=4.159	0,76 (0,65 a 0,87)		0,80 (0,66 a 0,97)		0,83 (0,69 a 0,99)	
Jhund, 2021	Taxa de filtração glomerular <60 ml/min/1,73m²; n=1.926	0,72 (0,59 a 0,86)	0,74	0,88 (0,69 a 1,13)	0,44	0,85 (0,68 a 1,07)	0,88
	Taxa de filtração glomerular ≥60 ml/min/1,73m²; n=2.816	0,76 (0,63 a 0,92)		0,76 (0,59 a 0,98)		0,81 (0,64 a 1,02)	
Butt, 2021	Mulher; n=1.109	0,79 (0,59 a 1,06)	0,67	0,76 (0,49 a 1,16)	0,68	0,85 (0,58 a 1,24)	0,84
	Homem; n=3.635	0,73 (0,63 a 0,85)		0,84 (0,69 a 1,02)		0,82 (0,69 a 0,98)	
Adamson, 2021	Abaixo do peso/ peso normal (IMC <18,5 kg/m² e 18,5 a 24,9 kg/m²); n=1.348	0,74 (0,58 a 0,94)	0,79	0,85 (0,63 a 1,16)	0,58	0,81 (0,61 a 1,07)	0,77
	Sobrepeso (IMC 25,0 a 29,9 kg/m²); n=1.722	0,81 (0,65 a 1,02)		0,94 (0,70 a 1,25)		0,93 (0,71 a 1,21)	
	Obesidade classe I (IMC 30,0 a 34,9 kg/m²); n=1.013	0,68 (0,50 a 0,92)		0,70 (0,46 a 1,07)		0,76 (0,52 a 1,10)	
	Obesidade classe II/III (IMC 35,0 a 39,9 kg/m² e IMC ≥40 kg/m²); n=659	0,71 (0,51 a 1,00)		0,67 (0,41 a 1,10)		0,76 (0,49 a 1,17)	
Dewan, 2020	FEVE <26%; n=1.143	0,75 (0,59 a 0,95)	0,762	0,84 (0,61 a 1,14)	0,974	0,87 (0,64 a 1,17)	0,866
	FEVE 26% a 30%; n=1.018	0,75 (0,57 a 0,98)		0,88 (0,62 a 1,27)		0,89 (0,64 a 1,24)	
	FEVE 31% a 35%; n=1.187	0,67 (0,51 a 0,89)		0,77 (0,53 a 1,13)		0,73 (0,52 a 1,03)	
	FEVE >35%; n=1.396	0,83 (0,63 a 1,09)		0,85 (0,59 a 1,24)		0,86 (0,62 a 1,17)	
Petrie, 2020	Com diabetes; n=2.139	0,75 (0,63 a 0,90)	0,80	0,79 (0,63 a 1,01)	0,70	0,78 (0,63 a 0,97)	0,45

	Sem diabetes; n=2.605	0,73 (0,60 a 0,88)		0,85 (0,66 a 1,10)		0,88 (0,70 a 1,12)		
Docherty, 2020	Diurético- sim; n=4.008	0,76 (0,66, 0,87)	0,27	0,85 (0,71 a 1,02)	0,32	-	-	
	Diurético- não; n=736	0,57 (0,36 a 0,92)		0,61 (0,32 a 1,14)		-		
	Antagonista do receptor mineralocorticoide – sim; n=3.370	0,74 (0,63 a 0,87)	0,97	0,80 (0,66 a 0,98)	0,69	-	-	
	Antagonista do receptor mineralocorticoide – não; n=1.374	0,74 (0,57 a 0,95)		0,87 (0,61 a 1,24)		-		
	Digoxina – sim; n=887	0,86 (0,66 a 1,13)	0,21	0,84 (0,58 a 1,21)	0,89	-	-	
	Digoxina – não; n=3.857	0,71 (0,61 a 0,83)		0,82 (0,67 a 1,00)		-		
	Inibidor dos receptores da neprilisina e angiotensina – sim; n=508	0,75 (0,50 a 1,13)	1,00	0,90 (0,48 a 1,69)	0,83	-	-	
	Inibidor dos receptores da neprilisina e angiotensina – não; n=4.236	0,74 (0,65 a 0,86)		0,82 (0,68 a 0,98)		-		
	Ivabradina – sim; n=228	0,73 (0,42 a 1,25)	0,94	1,20 (0,54 a 2,65)	0,36	-	-	
	Ivabradina – não; n=4.516	0,74 (0,65 a 0,85)		0,81 (0,67 a 0,97)		-		
	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina/ bloqueador do receptor de angiotensina dose alvo - <50%; n=2.435	0,78 (0,65 a 0,94)	0,21	0,84 (0,66 a 1,07)	0,19	-	-	
	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina/ bloqueador do receptor de angiotensina dose alvo - ≥50%; n=1.517	0,64 (0,50 a 0,82)		0,64 (0,46 a 0,88)		-		

	Betabloqueador dose alvo - <50%; n=2.209	0,71 (0,59 a 0,86)	0,76	0,83 (0,65 a 1,06)	0,60	-	-
	Betabloqueador dose alvo - ≥50%; n=2.349	0,74 (0,61 a 0,90)		0,75 (0,57 a 0,99)		-	
	Antagonista do receptor mineralocorticoide dose alvo - <50%; n=417	0,71 (0,45 a 1,12)	0,82	0,96 (0,47 a 1,97)	0,62	-	-
	Antagonista do receptor mineralocorticoide dose alvo - ≥50%; n=2.953	0,74 (0,63 a 0,88)		0,79 (0,64 a 0,98)		-	
	Desfibrilador cardioversor implantável – sim; n=1.242	0,77 (0,61 a 0,99)	0,73	0,90 (0,63 a 1,28)	0,64	-	-
	Desfibrilador cardioversor implantável – não; n=3.502	0,73 (0,63 a 0,86)		0,80 (0,66 a 0,99)		-	
	Terapia de ressincronização cardíaca – sim; n=354	0,85 (0,53 a 1,36)	0,58	0,89 (0,47 a 1,68)	0,86	-	-
	Terapia de ressincronização cardíaca – não; n=4.390	0,73 (0,64 a 0,84)		0,82 (0,68 a 0,98)		-	
Docherty, 2020	Terapia de controle de glicose; n=1.596	0,72 (0,58 a 0,88)	0,39	-	-	-	-
	Sem terapia de controle de glicose; n=543	0,86 (0,60 a 1,23)		-		-	
Jackson, 2020	Sem diurético; n=736	0,53 (0,32 a 0,86)	0,61	0,60 (0,31 a 1,14)	0,74	0,72 (0,42 a 1,26)	0,82
	Dose equivalente a furosemida <40 mg; n=1.311	0,83 (0,63 a 1,10)		0,85 (0,58 a 1,23)		0,86 (0,61 a 1,21)	
	Dose equivalente a furosemida 40 mg; n=1.365	0,76 (0,59 a 0,98)		0,87 (0,63 a 1,21)		0,79 (0,59 a 1,07)	
	Dose equivalente a furosemida >40 mg; n=1.204	0,76 (0,61 a 0,94)		0,90 (0,67 a 1,21)		0,91 (0,70 a 1,19)	
Solomon, 2020	Com sacubitril/valsartana; n=508	0,75 (0,50 a 1,13)	1,00	0,90 (0,48 a 1,69)	0,83	0,91 (0,52 a 1,57)	0,74

	Sem sacubitril/valsartana; n=4.236	0,74 (0,65 a 0,86)		0,82 (0,68 a 0,98)		0,82 (0,70 a 0,97)	
Shen, 2021	Com antagonista do receptor mineralocorticoide; n=3.370	0,74 (0,57 a 0,95)	0,97	0,87 (0,61 a 1,24)	0,69	0,77 (0,56 a 1,06)	0,62
	Sem antagonista do receptor mineralocorticoide; n=1.374	0,74 (0,63 a 0,87)		0,80 (0,66 a 0,98)		0,85 (0,70 a 1,02)	
Serenelli, 2020	Pressão arterial <110mmHg; n=1.205	0,76 (0,60 a 0,97)	0,78	0,87 (0,64 a 1,19)	0,23	0,86 (0,65 a 1,15)	0,37
	Pressão arterial ≥110 a <120mmHg; n=981	0,76 (0,57 a 1,02)		0,78 (0,54 a 1,15)		0,79 (0,55 a 1,12)	
	Pressão arterial ≥120 a <130mmHg; n=1.149	0,81 (0,61 a 1,08)		1,11 (0,76 a 1,61)		1,04 (0,75 a 1,45)	
	Pressão arterial ≥130mmHg; n=1.409	0,67 (0,51 a 0,87)		0,63 (0,44 a 0,92)		0,69 (0,50 a 0,95)	

IMC: índice de massa corporal; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. ¹ Por interação.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

5.5.2 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na Tabela 10. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 6.

Tabela 10. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
Desfecho composto de piora da IC ou morte por causa cardiovascular	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Desfecho composto de hospitalização por IC ou morte cardiovascular	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Número total de hospitalizações por IC e de mortes cardiovasculares	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Sintomas	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Desfecho composto de piora da função renal	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Morte por todas as causas	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

5.5.3 Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos.

Tabela 11. Estudos completos incluídos para análise (pivotal e subanálises).

Autor, data	McMurray, 2019 (3)	Berg, 2021 (68)	Docherty, 2021 (69)	Jhund, 2021 (70)	Docherty, 2020 (90)	Kosiborod, 2020 (72)
País onde estudo foi realizado	Estados Unidos, Argentina, Brasil, Bulgária, Canadá, China, República Checa, Dinamarca, Alemanha, Índia, Japão, Polônia, Rússia, Eslováquia, Suécia, Taiwan, Reino Unido e Vietnam	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)
Desenho	ECR, duplo cego, de fase III.	Subanálise de acordo com hospitalizações anteriores por IC e de acordo com o benefício clínico de pacientes do estudo McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Subanálise de extrapolação dos efeitos do tratamento a longo prazo em pacientes do estudo McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3).	Subanálise de acordo com número de hospitalizações totais de pacientes do estudo McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3).	Subanálise de acordo com desfechos ambulatoriais de pacientes do estudo McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3).	Subanálise de comprometimento sintomático e estados de saúde de pacientes do estudo McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3).
População	Pacientes adultos com IC e fração de ejeção reduzida	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)
Intervenção e comparadores	Dapagliflozina e placebo	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)
Desfechos principais	Desfecho primário composto de piora da IC ou morte cardiovascular, morte	Desfecho primário composto de morte	Tempo para a primeira hospitalização por	Número total de hospitalizações por IC e mortes	Desfecho composto de um episódio de agravamento da IC	Desfecho composto de piora da IC ou morte

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

	cardiovascular ou hospitalização por IC, nº total de hospitalizações por IC ou mortes cardiovasculares, variação no escore de sintomas KCCQ na semana oito, piora na função renal, morte por qualquer causa e segurança.	cardiovascular ou piora da IC.	IC, visita urgente para tratar IC que requer terapia intravenosa ou morte cardiovascular (sobrevida livre de evento e expectativa de vida).	cardiovasculares, de acordo com hospitalizações prévias.	(hospitalização por IC ou uma visita à emergência por IC exigindo terapia intravenosa) ou morte cardiovascular.	cardiovascular de acordo com KCCQ-TSS no <i>baseline</i> , escores KCCQ-TSS, CSS e OSS, variações clinicamente importantes de KCCQ em oito meses por respondedor.
Resultados	<p><u>Desfecho primário composto de piora da IC ou morte cardiovascular</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dapagliflozina: 16,3%; • Placebo: 21,2%; • HR (IC 95%): 0,74 (0,65 a 0,85); p-valor<0,001. <p><u>Morte cardiovascular ou hospitalização por IC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dapagliflozina: 16,1%; • Placebo: 20,9%; • HR (IC 95%): 0,75 (0,65 a 0,85); p-valor<0,001. <p><u>Nº total de hospitalizações por IC ou mortes cardiovasculares</u></p>	<p><u>Benefício clínico obtido de forma rápida e mantido por 28 dias</u></p> <p>HR em 28 dias: 0,51 (IC 95%: 0,28 a 0,94); p-valor= 0,03</p> <p><u>Desfecho primário composto de piora da IC ou morte cardiovascular</u></p> <p>Dapagliflozina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nunca hospitalizados: 16% (HR: 0,84 [IC95%: 0,69 a 1,01]) ▪ 12 meses: 27% (HR: 0,73 [IC95%: 0,54 a 	<p><u>Sobrevida livre de evento média (tempo, anos)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dapagliflozina: 8,3 anos; • Placebo: 6,2 anos; • Ganho de sobrevivida livre de evento com dapagliflozina: 2,1 anos (IC 95%: 0,8 a 3,3; p-valor=0,002). <p><u>Expectativa de vida média (tempo, anos)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dapagliflozina: 10,8 anos; 	<p><u>Razão de taxa para hospitalizações recorrentes por IC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Modelo Lei-Wei-Yang-Ying: 0,75 (IC95%: 0,65 a 0,88; p-valor=0,0002); • Modelo de fragilidade: 0,71 (IC95%: 0,61 a 0,82), p-valor<0,0001. <p><u>HR para morte cardiovascular:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Modelo de fragilidade: 0,81 (IC95%: 0,67 a 0,98), p-valor=0,0282 	<p><u>Desfecho primário composto de piora da IC ou morte cardiovascular (desfecho expandido)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dapagliflozina: 22,2%; • Placebo: 28,8%; • HR (IC 95%): 0,73 (0,65 a 0,82); p-valor<0,0001. <p><u>Risco ajustado de morte por qualquer causa (em comparação com nenhum evento)</u></p>	<p><u>Desfecho composto de piora da IC ou morte cardiovascular de acordo com KCCQ-TSS no <i>baseline</i> (dapagliflozina versus placebo)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Menor tercil (≤65,6) – HR: 0,70 (IC 95%: 0,57 a 0,86); • Tercil intermediário (65,7 a 87,5) – HR: 0,77 (IC 95%: 0,61 a 0,98); • Maior tercil (>87,5) – HR: 0,62 (IC 95%: 0,46 a 0,83)

<ul style="list-style-type: none"> • Dapagliflozina: 567; • Placebo: 742; • HR (IC 95%): 0,75 (0,65 a 0,85); p-valor<0,001. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 12 meses: 36% (HR: 0,64 [IC95%: 0,51 a 0,80]), (p-valor=0,07) 	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo: 9,1 anos; • Ganho de sobrevida com dapagliflozina: 1,7 anos (IC 95%: 0,1 a 3,3; p-valor=0,03) 	<p><u>após piora ambulatorial:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HR: 2,67 (IC95%: 2,03 a 3,52); 	<p>– p-valor para heterogeneidade= 0,52.</p>
<p><u>Variação no escore de sintomas KCCQ na semana oito</u></p>	<p><u>Placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nunca hospitalizados: 21,1% <ul style="list-style-type: none"> ○ 12 meses: 25,3% ○ ≤ 12 meses: 33,8%, (p-valor ajustado=0,003). 		<p><u>Risco ajustado de morte após uma visita de IC urgente</u></p>	<p><u>Diferença entre dapagliflozina e placebo para as variações médias a partir do baseline até o mês 8 para os escores KCCQ-TSS, CSS e OSS</u></p>
<ul style="list-style-type: none"> • Dapagliflozina: 6,1 (DP: 18,6); • Placebo: 3,3 (DP: 19,2); • HR (IC 95%): 0,75 (0,65 a 0,88); p-valor<0,001. 	<p><u>Redução de risco absoluto com dapagliflozina versus placebo em dois anos</u></p>		<ul style="list-style-type: none"> • HR: 3,00 (IC95%: 1,39 a 6,48); 	<ul style="list-style-type: none"> • KCCQ-TSS: 2,8 pontos (p-valor<0,0001);
<p><u>Piora na função renal</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nunca hospitalizados: 2,1% (IC 95%: -1,9% a 6,1%); 		<p><u>Risco ajustado de morte após uma hospitalização por IC</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • KCCQ-CSS: 2,5 pontos (p-valor<0,0001);
<ul style="list-style-type: none"> • Dapagliflozina: 1,2%; • Placebo: 1,6%; • HR (IC 95%): 0,71 (0,44 a 1,16). 	<ul style="list-style-type: none"> • 12 meses: 4,1% (IC 95%: -3,6% a 11,7%); 		<ul style="list-style-type: none"> • HR: 6,21 (IC95%: 5,07 a 7,62) 	<ul style="list-style-type: none"> • KCCQ-OSS: 2,3 pontos (p-valor<0,0001).
<p><u>Morte por qualquer causa</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 12 meses: 9,9% (IC 95%: 3,3% a 16,5%), p-valor=0,05. 			<p><u>Análise de respondedores do KCCQ em oito meses - chance de deterioração</u></p>
<ul style="list-style-type: none"> • Dapagliflozina: 11,6%; • Placebo: 13,9%; 				<ul style="list-style-type: none"> • KCCQ-TSS – OR: 0,84 (IC 95%: 0,78 a 0,90); p-

- HR (IC 95%): 0,83 (0,71 a 0,97).

Segurança

- Frequência de descontinuação por EA – dapagliflozina: 4,7%; placebo: 4,9%; p-valor=0,79.
- EA interesse especial mais frequentes - depleção de volume (dapagliflozina: 7,5%; placebo: 6,8%), EA renal (dapagliflozina: 6,5%; placebo: 7,2%) e fratura (dapagliflozina: 2,1%; placebo: 2,1%).

valor<0,0001 (favorecendo dapagliflozina);

- KCCQ-CSS – OR: 0,86 (IC 95%: 0,81 a 0,92); p-valor<0,0001 (favorecendo dapagliflozina);

- KCCQ-OSS - OR: 0,85 (IC 95%: 0,80 a 0,91); p-valor<0,0001 (favorecendo dapagliflozina).

<p>Limitações</p> <p>A generalização dos achados pode estar limitada pelos critérios de elegibilidade, poucos pacientes idosos e com comorbidades foram incluídos no estudo e baixa proporção de pacientes negros (menos de 5%).</p>	<p>Os dados são hipotéticos e são mais diretamente relevantes para os pacientes que participaram do ECR; os intervalos de confiança em torno das estimativas de HR são uma função do número de resultados de eficácia primária, que por sua vez depende do tamanho da amostra do ensaio.</p>	<p>Limitações relacionadas à extrapolação do tempo médio de sobrevivência livre de eventos ao longo da vida a partir dos dados de acompanhamento do ensaio; amostra pequena e um número baixo de pacientes jovens, o que causa um grau</p>	<p>O tempo de acompanhamento foi limitado; o efeito do tratamento no total de eventos pode ser diferente em longos períodos de observação; foram estudados apenas dois tipos de eventos.</p>	<p>Grande parte da amostra estava classificada como NYHA II; duração do seguimento foi relativamente curto; não foram determinadas características específicas para os sintomas e sinais que os investigadores usaram para identificar o</p>	<p>Uma proporção pequena de pacientes tinha dados <i>missing</i> de KCCQ.</p>
---	--	--	--	--	---

de incerteza para
extrapolação.

agravamento da IC
no ambiente
ambulatorial.

IC: insuficiência cardíaca; IC 95%: intervalo de confiança 95%; KCCQ: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; HR: *hazard ratio*; DP: desvio padrão; EA: evento adverso; OR: *odds ratio*; KCCQ-TTS: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* - pontuação total dos sintomas; KCCQ-CSS: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* - pontuação resumo clínico; KCCQ-OSS: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* - pontuação total resumo; ECR: ensaio clínico randomizado; NYHA: New York Heart Association.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

Tabela 12. Estudos completos incluídos para análise (Análises de subgrupos).

Autor, data	Martinez, 2020 (75)	Petrie, 2020 (82)	Docherty, 2020 (71)	Dewan, 2020 (81)
País onde estudo foi realizado	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)
Desenho	Análise de subgrupo de acordo com a idade de pacientes do estudo McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Análise de subgrupo de acordo com a presença de diabetes em pacientes do estudo McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Análise de subgrupo de acordo com o tratamento de <i>background</i> de pacientes do estudo McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Análise de subgrupo de acordo com FEVE de pacientes do estudo McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)
População	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)
Intervenção e comparadores	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)
Desfechos principais	Morte cardiovascular ou hospitalização por IC/visita à emergência por IC.	Morte cardiovascular ou hospitalização por IC/visita à emergência por IC.	Desfecho primário composto de piora da IC ou morte cardiovascular.	Desfecho primário composto de piora da IC ou morte cardiovascular e segurança.
Resultados	<p><u>Desfecho primário composto de piora da IC ou morte cardiovascular - HR (IC 95%); p-valor</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Idade <55 anos: 0,87 (0,60 a 1,28); 0,49; • Idade entre 55-64 anos: 0,71 (0,55 a 0,93); 0,012; 	<p><u>Desfecho primário composto de piora da IC ou morte cardiovascular</u></p> <p><i>Sem diabetes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dapagliflozina: 13,2%; • Placebo: 17,7%; • HR (IC 95%): 0,73 (0,60 a 0,88); p-valor=0,002. 	<p><u>Desfecho primário composto de piora da IC ou morte cardiovascular</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Não houve diferença significativa entre o uso ou não de cada classe terapêutica para a superioridade de dapagliflozina sobre placebo (p-valor para interação >0,05). 	<p><u>Desfecho primário composto de piora da IC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • A FEVE no <i>baseline</i> foi um preditor significativo de hospitalização e mortalidade (mas não de sintomas) em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida; • A FEVE não modificou o efeito benéfico da dapagliflozina nos

- Idade entre 65-74 anos: 0,76 (0,61 a 0,95); 0,015;
- Idade ≥75 anos: 0,68 (0,53 a 0,88); 0,003.

Com diabetes

- Dapagliflozina: 20,0%;
- Placebo: 255%;
- HR (IC 95%): 0,75 (0,63 a 0,90); p-valor=0,002.

- A comparação de dapagliflozina *versus* placebo mostrou superioridade significativa para a intervenção para a maioria dos tratamentos prévios.
- A análise por terapia prévia combinada mostrou resultados similares a monoterapia.

desfechos de mortalidade/morbidade, ou sintomas, em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida em geral.

FEVE <26%

- HR (IC 95%): 0,75 (0,59 a 0,95);

FEVE 26% a 30%

- HR (IC 95%): 0,75 (0,57 a 0,98);

FEVE 31% a 35%

- HR (IC 95%): 0,67 (0,51 a 0,89);

FEVE >35%

- HR (IC 95%): 0,83 (0,63 a 1,09)

p-valor=0,762¹.

Morte cardiovascular

FEVE <26%

- HR (IC 95%): 0,84 (0,61 a 1,14);

FEVE 26% a 30%

- HR (IC 95%): 0,88 (0,62 a 1,27);

FEVE 31% a 35%

• HR (IC 95%): 0,77 (0,53 a 1,13);

FEVE >35%

HR (IC 95%): 0,85 (0,59 a 1,24)

p-valor=0,974¹.

Limitações

As categorias de idade, apesar de utilizadas em outros estudos, foram escolhidas de forma arbitrária.

A definição de diagnóstico diabetes pode ter recategorizado alguns pacientes. Algumas informações que podem explicar os efeitos de inibidores de SGLT2 não foram coletadas.

A maioria dos subgrupos avaliados não foi pré-especificado. Apesar de exigir que cada subgrupo apresentasse >200 pacientes, esta análise não possui poder elevado, uma vez que se trata de uma análise de subgrupo.

A maioria dos subgrupos avaliados não foi pré-especificado; a FEVE foi medida com métodos diferentes em locais diferentes e não havia laboratório central; não houve informações sobre o método de mensuração da FEVE; critérios de inclusão de DAPA-HF podem ter interferido na população da análise de subgrupo.

¹Por interação. IC: insuficiência cardíaca; IC 95%: intervalo de confiança 95%; HR: *hazard ratio*; DP: desvio padrão; ECR: ensaio clínico randomizado; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Tabela 13. Estudos completos incluídos para análise (Análises de subgrupos).

Autor, data	Adamson, 2021 (80)	Butt, 2021 (74)	Butt, 2021 (79)	Docherty, 2020 (84)
País onde estudo foi realizado	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)
Desenho	Análise de subgrupo de acordo com índice de massa corporal de pacientes do estudo McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Análise de subgrupo de acordo com a etiologia da IC em pacientes do estudo McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Análise de subgrupo de acordo com o gênero de pacientes do estudo McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Análise de subgrupo de acordo com terapias antiglicemiantes no <i>baseline</i> de pacientes do estudo McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)
População	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)
Intervenção e comparadores	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)
Desfechos principais	Desfecho primário composto morte cardiovascular ou piora da IC.	Desfecho primário composto morte cardiovascular ou piora da IC.	Desfecho primário composto morte cardiovascular ou piora da IC.	Desfecho primário composto morte cardiovascular ou piora da IC.
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> O benefício do tratamento com dapagliflozina nos resultados clínicos foi consistente em todo o espectro de índice de massa corporal dos diferentes pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> O tratamento com dapagliflozina, em comparação com o placebo, reduziu o risco de agravamento dos eventos de IC e morte, e melhorou os sintomas, da mesma forma em pacientes com etiologia isquêmica e não isquêmica. 	<ul style="list-style-type: none"> A dapagliflozina, em comparação com o placebo, reduziu o risco de agravamento dos eventos de IC, morte cardiovascular e morte por todas as causas e melhorou os sintomas, a função física e a qualidade de vida relacionada à 	<ul style="list-style-type: none"> As reduções no risco de agravamento da IC e morte cardiovascular com dapagliflozina foram consistentes em uma série antiglicemiantes administrados previamente e em pacientes que não receberam antiglicemiantes.

- O tratamento com dapagliflozina levou a uma pequena redução no peso em todas as categorias de índice de massa corporal examinadas, sem qualquer preocupação com a segurança.

saúde de forma semelhante em homens e mulheres.

Limitações

O índice de massa corporal é apenas uma medida de adiposidade e não distingue bem entre massa magra e massa gorda, nem mede a distribuição de gordura; circunferência da cintura/quadril e a espessura das dobras cutâneas, que daria mais informações sobre a distribuição da gordura corporal, não foi medida; baixo número amostral na categoria de índice de massa corporal "abaixo do peso"; parte da perda de peso pode ter sido devido à diurese.

Os critérios de inclusão e exclusão pré-especificados impediram o recrutamento de pacientes hospitalizados e outros pacientes de risco muito alto; pode ter havido discrepâncias em relação à classificação da etiologia; 8% da população do estudo tinha uma etiologia indeterminada de IC, ou mista.

A proporção de mulheres em DAPA-HF foi relativamente baixa; os critérios de inclusão e exclusão impediram o recrutamento de pacientes hospitalizados e de outros pacientes de risco muito alto.

As análises não foram pré-especificadas e algumas tiveram poder limitado; apesar de incluir apenas subgrupos com >200 pacientes, o pequeno número de pacientes tomando um agonista do receptor da terapia de redução da glicose-1 no início do estudo não possibilitou análises adicionais deste subgrupo.

IC: insuficiência cardíaca; ECR: ensaio clínico randomizado.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

Tabela 14. Estudos completos incluídos para análise (Análises de subgrupos).

Autor, data	Jackson, 2020 (85)	Jhund, 2021 (78)	Serenelli, 2020 (88)	Docherty, 2021 (73)
País onde estudo foi realizado	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)
Desenho	Análise de subgrupo de acordo com uso de diuréticos de pacientes do estudo McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Análise de subgrupo de acordo com a excreção renal de pacientes do estudo McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Análise de subgrupo de acordo com a pressão sistólica de pacientes do estudo McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Análise de subgrupo de acordo com <i>status</i> de anemia de pacientes do estudo McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)
População	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)
Intervenção e comparadores	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)
Desfechos principais	Desfecho primário composto morte cardiovascular ou piora da IC.	Desfecho primário composto morte cardiovascular ou piora da IC.	Desfecho primário composto morte cardiovascular ou piora da IC.	Desfecho primário composto morte cardiovascular ou piora da IC.
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> Os benefícios da dapagliflozina foram obtidos independentemente da terapia diurética no <i>baseline</i> e em toda a gama de doses de diurético usadas no DAPA-HF. 	<ul style="list-style-type: none"> A morbidade, a mortalidade e os sintomas melhoraram com a dapagliflozina, em comparação com o placebo, independentemente da função renal basal. 	<ul style="list-style-type: none"> O efeito da dapagliflozina na pressão arterial sistólica foi pequeno em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida. 	<ul style="list-style-type: none"> A dapagliflozina corrigiu a anemia com mais frequência do que o placebo e melhorou os resultados, independentemente do estado de anemia no início do estudo.

Limitações

Não foi uma análise pré-especificada; doses de diuréticos de alça equivalentes à furosemida não estavam disponíveis para todos os pacientes; não havia dados sobre outros marcadores de natriurese e diurese, como volumes urinários e excreção urinária de sódio; pacientes hospitalizados não foram incluídos.

Pequeno número de desfechos renais que limitaram a capacidade de detectar um benefício da dapagliflozina nos desfechos renais nesta população

As categorias de pressão arterial sistólica escolhidas foram arbitrárias; os resultados não se aplicam a pacientes com pressão arterial sistólica <95 mmHg ou que apresentam sintomas de hipotensão, pois foram excluídos do DAPA-HF.

A eritropoietina, hepcidina, ferritina, massa de hemácias e contagem de reticulócitos não foram medidas no DAPA-HF; assim como as medidas seriadas de hemoglobina e hematócrito; pode haver um elemento de viés de sobreviventes na análise em que os pacientes randomizados para dapagliflozina estavam mais propensos a estar vivos, a serem capazes de fornecer medições de hematócrito e, portanto, experimentar a correção da anemia.

IC: insuficiência cardíaca; ECR: ensaio clínico randomizado.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

Tabela 15. Estudos completos incluídos para análise (Análises de subgrupos).

Autor, data	Shen, 2020 (87)	Solomon, 2021 (86)	Yeoh, 2020 (76)
País onde estudo foi realizado	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)
Desenho	Análise de subgrupo de acordo com uso de medicamentos mineralocorticoides de pacientes do estudo McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Análise de subgrupo de acordo com tratamento com sacubitril/valsartana de pacientes do estudo McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Análise de subgrupo de acordo com as características no <i>baseline</i> dos pacientes do estudo McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)
População	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)
Intervenção e comparadores	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)	Idem à McMurray <i>et al.</i> , 2019 (3)
Desfechos principais	Desfecho primário composto morte cardiovascular ou piora da IC.	Desfecho primário composto morte cardiovascular ou piora da IC.	Desfecho primário composto morte cardiovascular ou piora da IC.
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> O benefício da dapagliflozina sobre os sintomas, piora da IC e morte foi semelhante em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida tratados e não tratados com mineralocorticoides no <i>baseline</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> O efeito da dapagliflozina foi semelhante em pacientes que estavam ou não tomando sacubitril/valsartana no <i>baseline</i>. Sendo assim, o uso de ambos os medicamentos poderia resultar em reduções substanciais e clinicamente significativas na morte cardiovascular, hospitalização por IC e mortalidade por todas as causas. 	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes com IC de longa duração eram mais velhos e mais comorbidades. Apesar disso, a dapagliflozina foi tão bem tolerada quanto o placebo em pacientes com IC de longa duração. Pacientes com IC de longa duração apresentaram sintomas mais graves e maiores taxas de agravamento da IC e óbito.
Limitações	Exclusão de pacientes com baixa taxa de filtração glomerular na triagem.	Tamanho amostral pequeno; variações regionais no uso do sacubitril/valsartana; a hipótese de que sacubitril/valsartana +	Os pacientes com IC <i>de novo</i> foram excluídos do DAPA-HF; a duração da IC foi documentada categoricamente no banco de dados, portanto, não pode ser avaliada

dapagliflozina são terapias incrementais,
não foi comprovada.

como uma variável contínua; falta de
verificação independente da duração da IC,
conforme relatado pelos investigadores.

IC: insuficiência cardíaca; ECR: ensaio clínico randomizado.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

5.6 Outros Evidências

Nesta seção, são apresentadas evidências adicionais acerca da efetividade e segurança do tratamento com dapagliflozina. As evidências a seguir não foram incorporadas no corpo de evidências da revisão sistemática de literatura por serem estudos apresentados apenas em congressos ou análises não publicadas em revista científica. No entanto, constituem informações importantes acerca da eficácia clínica de dapagliflozina e são considerados como fonte de informação adicional.

Comparação indireta com sacubitril/valsartana (ECRs DAPA-HF e PARADIGM-HF)

Qin *et al.*, 2020 (91), publicaram através de um resumo, uma comparação indireta da eficácia da adição de dapagliflozina à terapia padrão *versus* o *switch* para sacubitril/valsartana no tratamento de pacientes com IC com fração de ejeção reduzida. Este estudo também foi considerado pelo NICE (7) durante a avaliação sobre a incorporação de dapagliflozina e a metodologia mais detalhada desta comparação indireta é apresentada como anexo (Anexo 8) e também pode ser consultada no relatório do NICE (7).

Os dados dos pacientes do estudo DAPA-HF (3) e os dados resumidos do estudo PARADIGM-HF foram utilizados para conduzir uma comparação indireta ajustada por correspondência. As variáveis correspondentes foram selecionadas com base em seu efeito de modificação do tratamento em DAPA-HF e as comparações foram ancoradas por meio dos braços de controle dos estudos. A análise primária foi conduzida no subgrupo de pacientes DAPA-HF cuja terapia padrão incluiu um IECA para consistência com o braço de controle de PARADIGM-HF, que recebeu enalapril. A análise de sensibilidade foi conduzida para pacientes recebendo bloqueadores de ARA II. O HR de dapagliflozina adicionado à terapia padrão *versus* sacubitril/valsartana foi estimado para os desfechos compostos e individuais de tempo até a primeira hospitalização por morte por IC ou cardiovascular e todas as causas de morte.

O HR estimado do tratamento com dapagliflozina associado à terapia padrão *versus* sacubitril/valsartana no desfecho de tempo para hospitalização ou morte cardiovascular foi de 0,94 (IC 95%: 0,77 a 1,15) com base em uma comparação *naïve* entre os ensaios; após igualar o efeito estimado de dapagliflozina associado à terapia padrão *versus* sacubitril/valsartana aumentou para 0,91 (0,68 a 1,21). Resultados semelhantes foram observados para componentes individuais do desfecho e morte por todas as causas após o pareamento, com HRs

de 0,93 (0,66 a 1,32), 0,93 (0,63 a 1,36) e 0,92 (0,65 a 1,31) para o tempo de hospitalização por IC, morte cardiovascular e todas as causas de morte, respectivamente. Os resultados foram consistentes para pacientes que receberam ARA II como parte da terapia padrão em DAPA-HF.

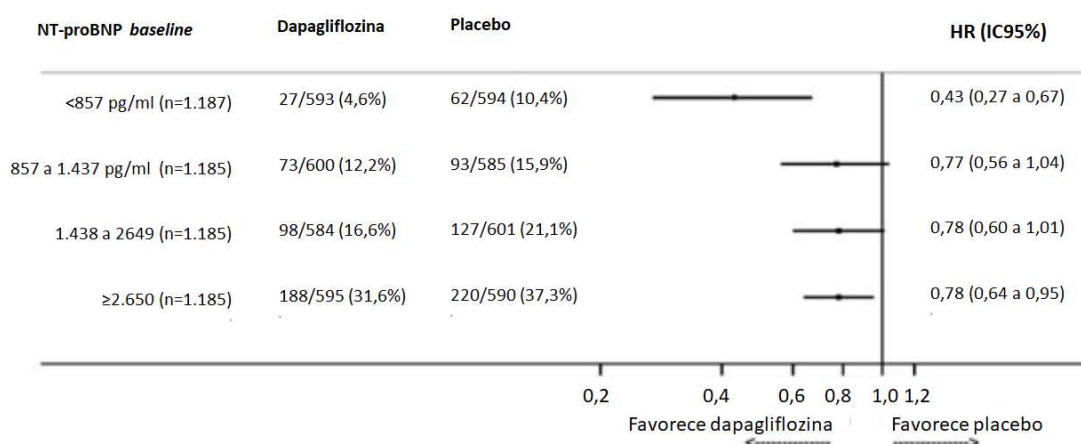
Dessa forma, com base em uma comparação indireta dos resultados de DAPA-HF e PARADIGM-HF, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento.

Análise de subgrupo de DAPA-HF (resumo)

Kober *et al.*, 2020 (92), publicaram, através de um resumo, a avaliação da eficácia do tratamento com dapagliflozina em comparação com o placebo, de acordo com o nível de NT-proBNP no *baseline* dos pacientes incluídos no ECR DAPA-HF (3).

O desfecho primário composto de um primeiro episódio de agravamento da IC (hospitalização por IC ou uma visita urgente de IC que requer terapia IV) ou morte cardiovascular.

A mediana do NT-proBNP no *baseline* foi de 1.437 pg/ml e a redução corrigida por placebo desde o início até 8 meses com dapagliflozina foi de -303 (variação: -457 a -150 pg/ml; p-valor<0,001). Esse benefício do tratamento com dapagliflozina foi consistente em todos os quartis de NT-proBNP (p-valor=0,09; Figura 18).



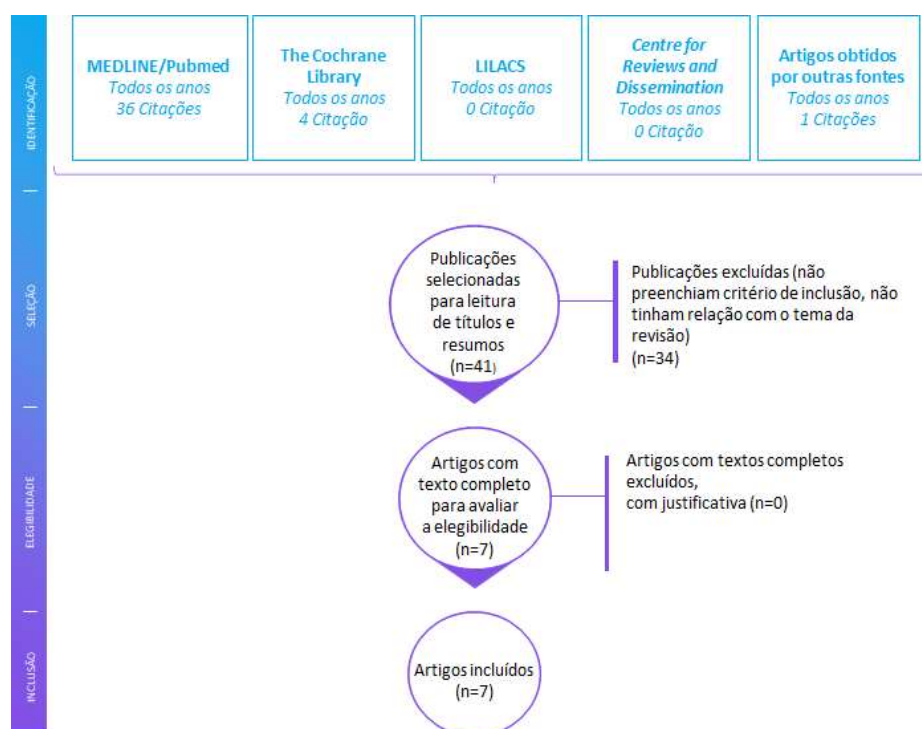
NT-proBNP: Peptídeo natriurético cerebral N-terminal

Figura 18. Efeito da dapagliflozina no desfecho primário de acordo com os valores de NT-proBNP no *baseline*.

Em conclusão, a dapagliflozina reduziu o risco de agravamento por IC ou morte cardiovascular em uma ampla gama de níveis de NT-proBNP no *baseline*, incluindo em pacientes com NT-proBNP apenas parcialmente elevado.

5.7 Resultados da busca realizada (estudos econômicos)

Após a realização da estratégia de busca sem comparador nas bases de dados, 41 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram sete citações para leitura na íntegra, que foram incluídas nesta revisão (Figura 19; Tabela 16).



LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Figura 19. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.

Tabela 16. Estudos econômicos incluídos para análise.

	Autor	Publicação	Ano	Referência
1.	Isaza <i>et al.</i>	<i>JAMA Network</i>	2021	(93)
2.	Parizo <i>et al.</i>	<i>JAMA Cardiology</i>	2021	(94)
3.	Krittayaphong <i>et al.</i>	<i>Cardiology</i>	2020	(95)

4.	McEwan et al.	<i>European Journal of Heart Failure</i>	2020	(96)
5.	Savira et al.	<i>European Journal of Preventive Cardiology</i>	2020	(97)
6.	Yao et al.	<i>ESC Heart Failure</i>	2020	(98)
7.	Habib et al.	<i>European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences</i>	2019	(99)

5.7.1 Descrição dos estudos selecionados

Isaza, 2021

Isaza *et al.*, 2021 (93), realizaram uma análise econômica com o objetivo de avaliar a custo-efetividade da adição de dapagliflozina à terapia padrão definida pelas diretrizes para IC com fração de ejeção reduzida em pacientes com ou sem diabetes.

A presente avaliação econômica desenvolveu e usou um modelo de coorte de Markov que comparou a terapia padrão definida em guideline (IECA, ARA II ou inibidor da neprilisina e do receptor de angiotensina, em adição a betabloqueador, diuréticos, ou antagonista do receptor de mineralocorticoide) com a dapagliflozina adicionada a terapia padrão. Foi simulada em uma coorte de adultos norte-americanos com características clínicas semelhantes aos pacientes alocados em DAPA-HF. Presumiu-se que a dapagliflozina custava USD 4.192 por ano. Ainda, a modelagem não paramétrica foi usada para estimar a sobrevida em longo prazo. As análises de sensibilidade determinística e probabilística examinaram o impacto da incerteza dos parâmetros. Os dados foram analisados entre setembro de 2019 e janeiro de 2021.

Os resultados foram apresentados como razão de custo-efetividade incremental (RCEI) ao longo da vida, em dólares americanos de 2020, por ganho em ano de vida ajustado pela qualidade (QALY).

O tratamento com dapagliflozina foi projetado para adicionar 0,63 (Intervalo de Incerteza [II] 95%: 0,25 a 1,15) QALYs a um custo vitalício incremental de USD 42.800 (II95%: USD 37.100 a USD 50.300), para uma RCEI de USD 68.300 por ganho de QALY (IC95%: USD 54.600 a USD 117.600 por QALY ganho; custo-benefício em 94% das simulações probabilísticas em um limite de USD 100.000 por ganho de QALY). Além disso, foi possível observar que os resultados foram

semelhantes em pacientes com ou sem diabetes, mas foram sensíveis ao custo dos medicamentos.

Logo, a adição de dapagliflozina à terapia médica orientada por diretrizes foi projetada para melhorar os resultados clínicos de longo prazo em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida e ter uma boa relação custo-benefício aos preços atuais dos EUA.

Parizo, 2021

Parizo *et al.*, 2021 (94), através de uma análise de custo-efetividade, avaliaram o tratamento com dapagliflozina entre pacientes com IC crônica com fração de ejeção reduzida, em comparação com a terapia padrão.

Foi conduzido um modelo de Markov de custo-efetividade em fevereiro de 2021. Os custos foram derivados de estudos previamente publicados, incluindo o ECR DAPA-HF (3), com dados de dezembro de 2019 a fevereiro de 2021. Pacientes com IC com fração de ejeção reduzida incluíram subgrupos com base no *status* de diabetes e comprometimento do estado de saúde devido à IC.

No modelo, a terapia com dapagliflozina resultou em uma média de 0,78 anos de vida adicionais e 0,46 QALYs adicionais em comparação com a *terapia* padrão a um custo incremental de USD 38.212, resultando em um custo por QALY ganho de USD 83.650. O custo por QALY foi semelhante para pacientes com ou sem diabetes e para pacientes com comprometimento leve ou moderado do estado de saúde devido a IC.

A relação custo-efetividade foi mais sensível às estimativas do efeito na mortalidade e na duração da eficácia da terapia. Se o custo da dapagliflozina diminuísse de USD 474 para USD 270 (43% de redução), o custo por QALY ganho cairia para menos de USD 50.000.

Esses achados sugerem que a dapagliflozina fornece valor intermediário em comparação com a terapia padrão, com base nos parâmetros de referência do ACC/AHA.

Krittayaphong, 2020

Krittayaphong *et al.*, 2020 (95), conduziram um estudo econômico com o objetivo de determinar a custo-utilidade do tratamento adicional com dapagliflozina para pacientes com IC com fração de ejeção reduzida.

Um modelo de decisão analítico foi construído para avaliar os custos e resultados ao longo da vida dos pacientes, de uma perspectiva do sistema de saúde. A coorte foi composta por pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (FEVE \leq 40%) e classe NYHA II-IV, com média de idade de 65 anos e que participaram do estudo DAPA-HF. (3)

Dados de risco de morte por eventos não-cardiovasculares, dados de taxa de readmissão e dados de custos relacionados ao tratamento foram baseados na população tailandesa. Os resultados e custos foram descontados em 3% ao ano.

O aumento do custo do tratamento como terapia complementar da dapagliflozina de THB 17.442 (USD 559 para THB 54.405 THB (USD 1.745) foi associado a um ganho de QALY de 6,33 para 6,92 em comparação com placebo + terapia padrão, resultando em um RCEI de THB 62.090/QALY (USD 1.991/QALY).

As análises de sensibilidade revelaram que a adição de dapagliflozina à terapia padrão demonstrou uma estratégia de custo-efetividade de 87% em um limiar de pagamento de THB 160.000/QALY (USD 5.131/QALY).

O RCEI foi maior em não diabéticos em comparação com diabetes (68.304 *versus* 47.613 THB/QALY ou 2.191 *versus* 1.527 USD / QALY).

Dessa forma, a dapagliflozina é uma terapia adjuvante com boa relação custo-benefício para pacientes com IC com fração de ejeção reduzida a uma DDP de THB 160.000/QALY (USD 5.131/QALY).

McEwan, 2020

McEwan *et al.*, 2020 (96), realizaram um estudo econômico com o objetivo de estimar o custo-efetividade da dapagliflozina como terapia complementar, em comparação à apenas terapia padrão, em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida, sob a perspectiva de pagadores do Reino Unido, Alemanha e Espanha.

Um modelo de Markov foi aplicado para estimar os resultados em pacientes incluídos no estudo DAPA-HF. (3) Os estados de saúde foram definidos pelo KCCQ-TTS, diabetes tipo 2 e piora dos eventos de IC. A incidência de agravamento da IC e mortalidade por todas as causas foi estimada usando modelos de regressão binomial negativos e análise de sobrevida paramétrica, respectivamente.

Os custos diretos de saúde (libras esterlinas [GBP]/euro [EUR] de 2019) e os resultados relatados pelo paciente, através do questionário *Euroqol 5 Dimensions* (EQ-5D), foram coletados da literatura existente e do ECR DAPA-HF, respectivamente.

A duração mediana de acompanhamento no ECR DAPA-HF foi de 18,2 meses (variação: 0 a 27,8). Os custos e efeitos futuros foram descontados em 3,0% para as análises espanholas e alemãs e 3,5% para as análises do Reino Unido. No cenário do Reino Unido, o tratamento com dapagliflozina foi estimado para aumentar os anos de vida e o QALYs de 5,62 para 6,20 (+0,58) e 4,13 para 4,61 (+0,48), respectivamente, e reduzir as hospitalizações por IC ao longo da vida, sendo 925 e 820 eventos por 1000 pacientes para placebo e dapagliflozina, respectivamente (Tabela 17). Resultados semelhantes foram obtidos na Alemanha e Espanha.

Tabela 17. Resultados dos casos-base. McEwan, 2021. (96)

Eventos ^a	Dapagliflozina	Terapia de <i>background</i>	Incremental
Hospitalização por IC (a cada 1.000 pacientes tratados)	820	950	-105
Visita a emergência por IC (a cada 1.000 pacientes tratados)	32	54	-22
Sobrevida em 1 ano	91,8%	90,3%	1,6%
Sobrevida em 2 anos	82,7%	79,6%	3,1%
Sobrevida em 5 anos	56,6%	50,9%	5,7%

^a eventos relatados do Reino Unido.

As RCEIs foram de GBP 5.822, EUR 5.379 e EUR 9.406/QALY no Reino Unido, Alemanha e Espanha, respectivamente. Em análises de sensibilidade probabilística, mais de 90% das

simulações foram custo-efetivas em um limite de disposição a pagar de GBP 20.000/QALY no Reino Unido e EUR 20.000/QALY na Alemanha e Espanha.

Em conclusão, o tratamento com dapagliflozina se apresenta como um tratamento com boa relação custo-efetividade para o manejo da IC com fração de ejeção reduzida nos sistemas de saúde do Reino Unido, Alemanha e Espanha.

Savira, 2020

Savira *et al.*, 2020 (97), avaliaram através de uma análise econômica a relação de custo-efetividade da adição de dapagliflozina, como terapia complementar ao tratamento padrão em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida.

Um modelo de Markov foi construído com base no ECR DAPA-HF para avaliar os resultados clínicos e custos de 1.000 indivíduos hipotéticos com IC estabelecida e fração de ejeção reduzida. O modelo consistiu em três estados de saúde: 'vivo e livre de eventos', 'vivo após hospitalização não fatal por IC e 'morte'. Os custos e utilidades foram estimados a partir de estudos publicados. O principal desfecho foi o RCEI/QALY em uma perspectiva australiana de saúde pública. Todos os resultados e custos foram descontados a uma taxa de 5% ao ano.

Ao longo de um horizonte de vida, a adição de dapagliflozina ao tratamento padrão em pacientes com IC com fração de ejeção evitou 88 hospitalizações por IC aguda (incluindo readmissões) e gerou 416 anos adicionais de vida e 288 anos de QALY (com desconto) a um custo adicional de AUD 3.692.440 (com desconto).

Isso equivale a um RCEI de AUD 12.482/QALY ganho, bem abaixo do limiar de pagamento australiano de AUD 50.000/QALY. Além disso, subanálises em pacientes com e sem diabetes resultaram em RCEIs semelhantes de AUD 13.234 e AUD 12.386/QALY ganho, respectivamente.

Os autores concluíram, portanto, que a dapagliflozina possui custo-efetividade quando usada como terapia complementar ao tratamento padrão, quando comparada ao tratamento padrão sozinho no manejo da IC com fração de ejeção reduzida.

Yao 2020

Yao *et al.*, 2020 (98), realizaram uma avaliação econômica com o objetivo de explorar a relação de custo-efetividade do tratamento com dapagliflozina como terapia complementar em pacientes com IC e fração de ejeção reduzida, quando em comparação ao tratamento padrão em pacientes chineses, e sob a perspectiva de pagadores da China.

O caso base incluído na simulação foi um paciente de 65 anos com IC e fração de ejeção reduzida, que foi modelado ao longo de 15 anos, com os dados tendo sido coletados em DAPA-HF e outros dados relevantes de pacientes chineses. Os custos, o QALY e a RCEI foram estimados para a adição da dapagliflozina em relação ao tratamento padrão.

Os custos e o QALY foram descontados a uma taxa de 4,2% ao ano. Todos os custos são apresentados em dólares americanos de 2017. O tratamento com dapagliflozina seria considerado muito rentável se o RCEI fosse inferior a um limiar de predisposição a pagar de USD 8.573,4. A incerteza foi avaliada usando análise de sensibilidade unilateral, bidirecional e probabilística.

No caso base, em comparação com a terapia padrão, adicionar dapagliflozina foi mais caro (USD 5.829,4 *versus* USD 4.377,1), mas mais eficaz (4,82 contra 4,44 QALYs). A RCEI foi de USD 3.827,6 por QALY ganho em 15 anos de acompanhamento. Quando o horizonte simulado era superior a 3,5 anos, o RCEI respondente tornou-se inferior ao limiar de disposição a pagar.

As entradas com maior impacto na RCEI foram o custo da dapagliflozina, a mortalidade cardiovascular em ambos os grupos, e o custo da hospitalização por IC. A maioria dos resultados da análise de sensibilidade foi robusta. A análise de sensibilidade probabilística mostrou um resultado semelhante ao do caso base (RCEI = USD 4.412,5 por QALY ganho).

Na simulação de Monte Carlo, em um limiar de predisposição a pagar de USD 8.573,4 por QALY, a dapagliflozina foi considerada muito econômica em 53,10% das simulações.

Em conclusão, na China, a dapagliflozina foi uma opção de tratamento muito econômica para pacientes com IC com fração de ejeção reduzida.

Habib, 2019

Habib *et al.*, 2019 (99) conduziram uma análise de custo-efetividade de dapagliflozina frente a sacubitril/valsartana, sob a perspectiva de Gaza. Para isso, foram utilizados dados dos ECRs DAPA-HF e PARADIGM-HF. Os resultados foram apresentados de acordo com a presença de diabetes *mellitus* tipo 2.

Em um intervalo de um ano, estima-se que o uso de dapagliflozina por pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 resulte em uma diferença de efeito na saúde em 0,78 QALYS, levando a uma RCEI de 17.287 USD/QALY ganho. Para pacientes sem diabetes *mellitus* tipo 2, estima-se uma diferença de 0,78 QALYS e 45.192 USD/QALY ganho com o uso de dapagliflozina. Já com o uso de sacubitril/valsartana, a diferença de efeito na saúde foi de 0,78 QALYS, com 111.143 USD/QALY ganho.

A comparação indireta entre dapagliflozina e sacubitril/valsartana levou a uma RCEI de 66.000 USD por QALY ganho em pacientes sem diabetes *mellitus* tipo 2 e de 94.000 USD por QALY ganho com diabetes *mellitus* tipo 2.

Assim, os autores concluíram que, sob a perspectiva de Gaza, a dapagliflozina é mais custo-efetiva que sacubitril/valsartana.

6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

6.1 Objetivo

O objetivo desta análise foi avaliar a incorporação de Forxiga® (dapagliflozina) como tratamento adicional à terapia padrão com IECA/ARA II +/- betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides em pacientes adultos com IC com fração de ejeção reduzida sintomáticos apesar da terapia padrão.

6.2 População alvo

A população alvo avaliada foi de pacientes adultos (idade ≥ 18 anos) com IC com classe funcional NYHA de II a IV, fração de ejeção reduzida (FEVE $\leq 40\%$) e em tratamento com terapia padrão (IECA/ARA II +/- betabloqueadores, diuréticos e antagonista de mineralocorticoides).

6.3 Horizonte de Tempo

Para a presente análise consideramos um horizonte de tempo suficientemente longo para acompanhar os pacientes até sua morte. Com isso, denominamos o horizonte de tempo como *Lifetime*.

6.4 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS, na qual foram considerados os custos médicos diretos, incluindo custos de consultas médicas, materiais e procedimentos.

6.5 Comparadores

Foi considerado como comparador da análise principal o padrão de tratamento atualmente disponível no SUS ao qual dapagliflozina seria adicionada. Para isso, assumiu-se que os pacientes estariam em tratamento com enalapril (63% dos pacientes) ou losartana (37% dos pacientes) e

espironolactona (71% dos pacientes), considerando as porcentagens de padrão de tratamento da população do estudo DAPA-HF. Neste cenário, em análise de custo-efetividade, foi comparado o uso de dapagliflozina adicionada ao padrão atual de tratamento (IECA/ARA II, betabloqueadores, diuréticos e antagonista de mineralocorticoides) *versus* o padrão de tratamento (IECA/ARA II, betabloqueadores, diuréticos e antagonista de mineralocorticoides) sem a adição de dapagliflozina.

Adicionalmente, como discutido anteriormente, a CONITEC decidiu pela incorporação de sacubitril/valsartana como intensificação do tratamento para pacientes que permanecem sintomáticos apesar do tratamento com IECA/ARA, betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoide desde que os pacientes tenham os seguintes critérios: classe funcional NYHA II e BNP > 150 (ou NT pró-BNP > 600), com fração de ejeção reduzida (FEVE $\leq 35\%$), idade menor ou igual a 75 anos. (100) Dessa forma, como atualmente apenas está disponível sacubitril/valsartana para intensificação do tratamento para os pacientes já em uso de IECA/ARA II, diuréticos, betabloqueadores e antagonista do receptor de mineralocorticoide foi considerada a comparação entre a intensificação do tratamento com a substituição de IECA/ARA II por sacubitril-valsartana *versus* adição de dapagliflozina à terapia padrão em pacientes refratários ao padrão de tratamento atual, a partir de uma análise de custo-minimização, considerando os resultados da MAIC. O mesmo racional foi adotado na avaliação do NICE (7), considerando um guia de tratamento bastante similar ao PCDT para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida do sistema público brasileiro. (9).

6.6 Desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (101)

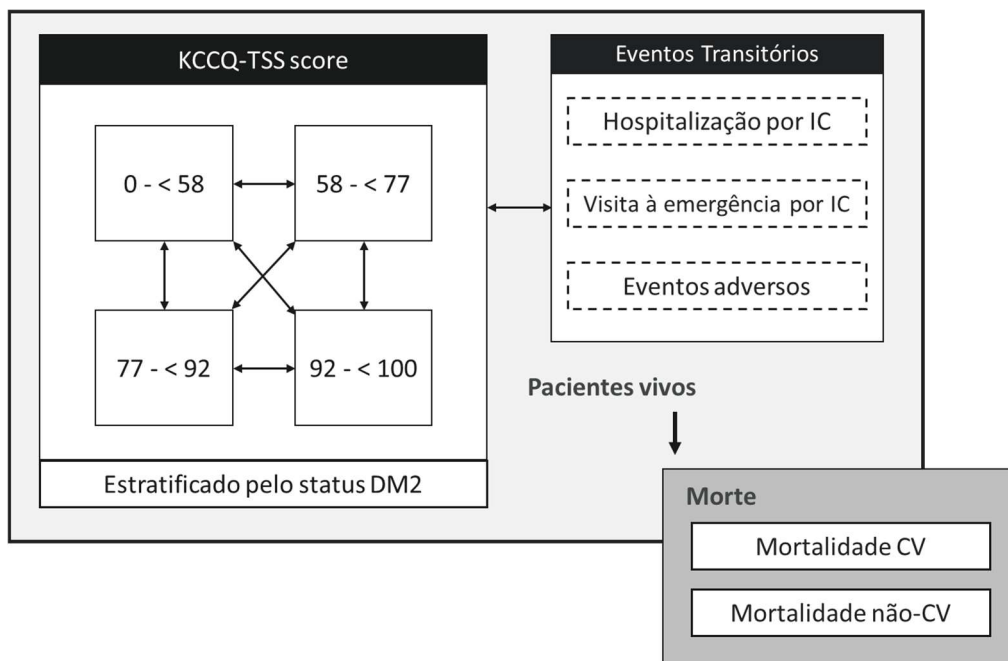
6.7 Modelo econômico

O tipo de análise selecionada foi a análise de custo-utilidade, uma vez que o modelo tem o objetivo de comparar os custos médicos diretos e os desfechos de saúde, traduzidos em qualidade de vida, envolvidos no manejo da Insuficiência Cardíaca.

Um modelo analítico de decisão (modelo de sobrevivência particionado) foi desenvolvido com o objetivo de reproduzir o ciclo de vida desses pacientes até sua morte (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). Este modelo foi publicado em literatura internacional e adaptado para diferentes países. (7,93–98,102) A progressão da doença foi modelada de acordo com as transições entre 4 estados de saúde discretos, caracterizados pelo score KCCQ-TSS em quartis de pontuações de 0– <58, 58– <77, 77– <92, 92–100, onde pontuações mais altas representam melhor status de saúde. O KCCQ-TSS é um instrumento autoadministrado amplamente validado e estabelecido para quantificar a qualidade de vida relacionada à IC, portanto os quartis do KCCQ-TSS são apropriados para definir os estados de saúde no modelo de custo-utilidade. Esses estados de saúde foram adicionalmente estratificados pela presença de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Além disso, o modelo capturou a incidência de hospitalização por IC, visita de emergência por IC e os eventos adversos como eventos transitórios no modelo.

A mortalidade do paciente foi modelada através da aplicação de equações paramétricas de sobrevivência considerando a taxa de mortalidade por causas cardiovasculares (CV) e a taxa de mortalidade por todas as causas. Para a taxa de mortalidade por todas as causas, considerou-se a tábua de mortalidade brasileira segundo os dados mais atuais disponibilizados pelo IBGE (ano de 2019) (103), separando as probabilidades de morte por idade (0 a 100 anos) e sexo. Com isso, buscou-se também o número de óbitos por causas cardiovasculares por idade e sexo através dos dados disponibilizados no Sistema de Informação sobre Mortalidade do SUS (SIM) (104) considerando-se o capítulo IX do CID-10, calculando-se dessa forma a probabilidade de morte CV através do número de óbitos levantado e da população total por idade no ano de 2019) (105). A diferença entre a taxa de mortalidade por todas as causas e a taxa de mortalidade CV representou a taxa de mortalidade não-CV. A matriz de probabilidade de transição para as transições entre os diferentes quartis KCCQ TSS foi então aplicada ao número restante de pacientes nos estados de saúde vivos, para calcular a distribuição do estado de saúde no próximo ciclo.

Os pacientes tiveram uma probabilidade por ciclo de descontinuar o tratamento com dapagliflozina devido à tolerabilidade ou outras razões. Os pacientes que interromperam o tratamento com dapagliflozina experimentaram a mesma taxa de descontinuação dos pacientes recebendo placebo.



IC: Insuficiência cardíaca; DM2: diabetes mellitus tipo 2; KCCQ TSS: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire total symptom score* = Pontuação total de sintomas do questionário de cardiomiopatia de Kansas City KCCQ TSS

Figura 20. Estrutura do modelo da avaliação econômica.

Foram considerados como desfechos econômicos os custos médicos diretos, incluindo o custo de tratamento, custo de progressão e custo de fim de vida.

Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente, não foram contemplados na análise.

As estratégias de tratamento foram comparadas através da razão de custo-efetividade incremental (RCEI), definida como a relação entre a diferença de custos dividida pela diferença de efetividade entre as diferentes estratégias de tratamento (Equação 1).

Equação 1. Razão de custo-efetividade incremental.

$$RCEI = \frac{Custo_{dapagliflozina} - Custo_{placebo}}{Efetividade_{dapagliflozina} - Efetividade_{placebo}}$$

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental

6.8 Dados de Eficácia

6.8.1 Transição entre os estados de saúde

Os dados que controlam a transição entre os estados de saúde do modelo para o caso base da análise de custo-efetividade (comparação entre dapagliflozina + padrão de tratamento atual SUS (IECA ou ARA II, com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides) vs. padrão de tratamento atual SUS em pacientes ≥ 18 anos, NYHA II e FEVE $\leq 40\%$), foram obtidos a partir do estudo DAPA-HF. (3) Segundo o estudo DAPA-HF, não houve diferença estatisticamente significativa entre os efeitos do tratamento em função das terapias de base, incluindo especificamente a comparação de tratamentos com ou sem sacubitril/valsartana. Por isso, não foi desconsiderado nos dados do grupo de intervenção ou controle o resultado dos 11% dos pacientes que usavam sacubitril/valsartana no *baseline* e adicionaram dapagliflozina à sacubitril/valsartana. Logo, o resultado global do estudo foi considerado para o comparador proposto no presente dossiê como padrão de tratamento. O mesmo racional foi adotado na avaliação do NICE, que apresentava uma guia de tratamento similar ao PCDT brasileiro para insuficiência cardíaca (7).

Para o cenário alternativo de comparação entre dapagliflozina e sacubitril-valsartana (em caso de população sintomática mesmo em uso otimizado do tratamento padrão), vale ressaltar que a análise de comparação indireta MAIC não demonstrou diferença estatística entre os resultados de eficácia e segurança (estudos DAPA-HF e PARADIGM-HF) e por isso, os resultados foram endereçados em um contexto de custo-minimização. Novamente, o modelo de custo-minimização também foi considerado no dossiê avaliado pelo NICE (5).

As transições entre os estados de saúde dos quartis KCCQ-TSS foram baseadas em distribuições multinominais específicas de tratamento ajustadas para os dados de contagem de transição de pacientes individuais do ensaio DAPA-HF. As taxas de eventos clínicos foram baseadas na análise do tempo até o evento nos dados de DAPA-HF ao nível do paciente. A probabilidade mensal de transição entre os estados de saúde definidos pelos quartis KCCQ-TSS é mostrada na

Tabela 18. Como não houve diferença estatística em relação à eficácia entre dapagliflozina e sacubitril-valsartana, os dados de probabilidades de transição do braço dapagliflozina + padrão

de tratamento (IECA ou ARA II, com betabloqueadores, diuréticos, antagonista do receptor de mineralocorticoides) foram os mesmos considerados no braço sacubitril-valsartana. A descontinuação foi modelada como uma probabilidade constante por ciclo de 0,7.

A mortalidade por todas as causas e a mortalidade cardiovascular foram derivadas utilizando-se uma análise paramétrica da sobrevida, considerando as características do paciente como covariáveis. Foram exploradas as distribuições Weibull, log-logística, log-normal e Gompertz, sendo que as curvas de sobrevivência com base na distribuição de Weibull tiveram as estimativas mais plausíveis a longo prazo com base na opinião de especialistas clínicos (Figura 20 e Figura 21) (106). Como discutido anteriormente, a tábua de mortalidade brasileira e os dados de óbitos por causas cardiovasculares foram utilizados para informar a mortalidade não-cardiovascular em cada ciclo do modelo onde a taxa de mortalidade não- cardiovascular foi menor do que o taxa de mortalidade não- cardiovascular.

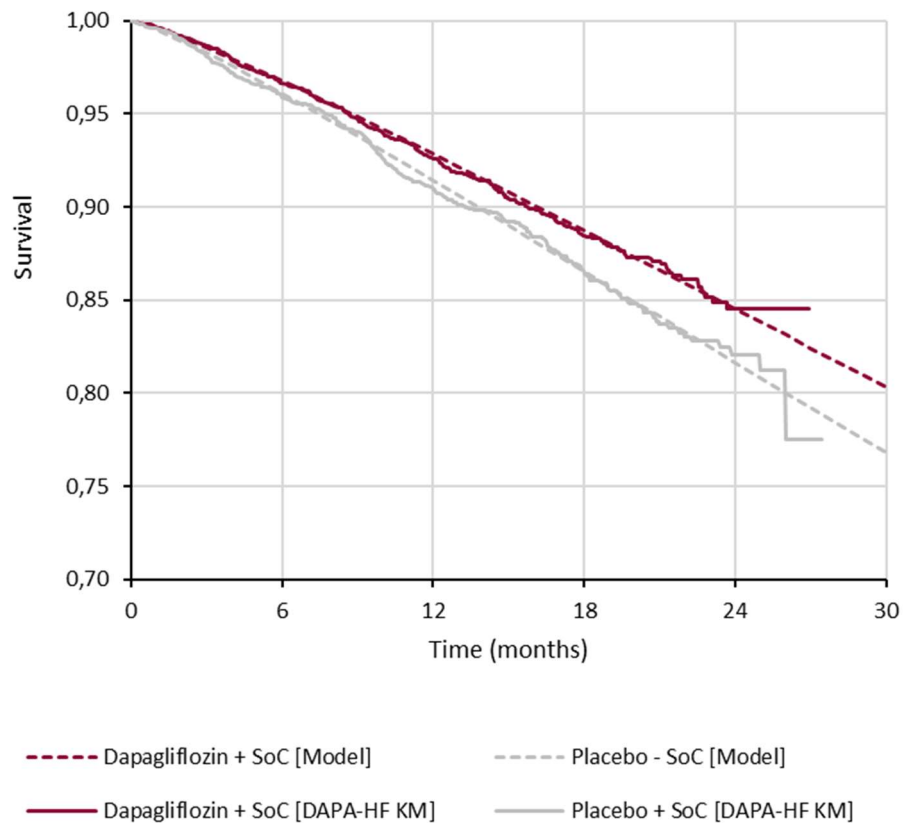
A incidência de eventos de hospitalização e visitas à emergência por IC foram modelados utilizando-se equações de estimativa generalizadas assumindo que os eventos são distribuídos por Poisson, a fim de capturar o primeiro evento e os eventos recorrentes de hospitalização e visitas à emergência. Subgrupos predefinidos de DAPA-HF foram selecionados como covariáveis candidatas e testados através de uma análise univariável para identificar covariáveis que provavelmente seriam preditivas de hospitalização e visitas à emergência por IC. Posteriormente, foi realizada uma análise multivariada usando todas as covariáveis para avaliar quais covariáveis eram ainda influentes após o ajuste multivariável, o tamanho do efeito de cada covariável e a face clínica validada da direção dos efeitos. Apenas 39 eventos de visitas à emergência por IC foram observados no estudo DAPA-HF e, portanto, a incidência desses eventos foi considerada constante para todos os pacientes e não ajustado por covariáveis (7).

Com isso, através da análise paramétrica da sobrevida obteve-se os valores de HR para DAPA + Padrão de tratamento vs padrão de tratamento para os desfechos de mortalidade por todas as causas e mortalidade CV. Além disso, através das equações de estimativa generalizadas, calculou-se os valores de *Incidence Rate Ratio* (razão da taxa de incidência) – IRR, para os eventos de hospitalização e visitas à emergência por IC (7). Esses valores de eficácia podem ser visualizados na Tabela 19. **Tabela 19. Dados de eficácia**

Tabela 18. Probabilidades de transição anual: dapagliflozina + padrão de tratamento vs. padrão de tratamento (dados diretos do estudo DAPA-HF)

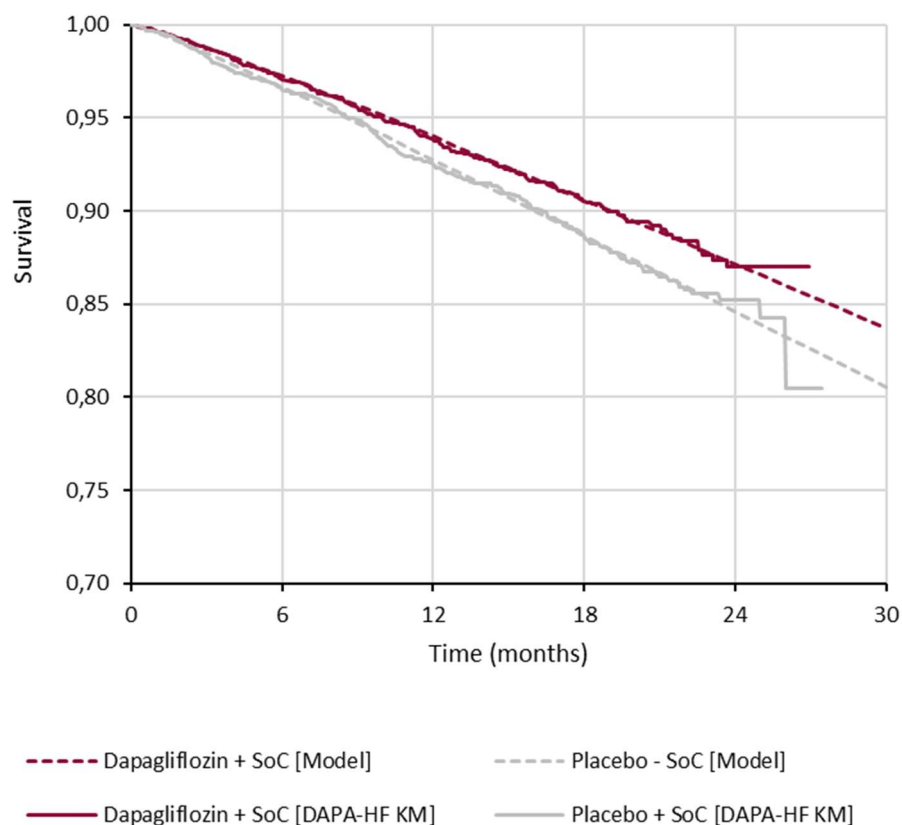
Transição	Dapagliflozina + Padrão de tratamento SUS		Padrão de tratamento SUS	
	Mês 0-4	Mês 5+	Mês 0-4	Mês 5+
KCCQ Q1 -> KCCQ Q1	0,862	0,944	0,882	0,941
KCCQ Q1 -> KCCQ Q2	0,080	0,037	0,071	0,039
KCCQ Q1 -> KCCQ Q3	0,037	0,014	0,032	0,012
KCCQ Q1 -> KCCQ Q4	0,020	0,006	0,016	0,008
KCCQ Q2 -> KCCQ Q1	0,031	0,026	0,039	0,032
KCCQ Q2 -> KCCQ Q2	0,858	0,922	0,853	0,916
KCCQ Q2 -> KCCQ Q3	0,071	0,038	0,066	0,037
KCCQ Q2 -> KCCQ Q4	0,040	0,014	0,042	0,015
KCCQ Q3 -> KCCQ Q1	0,009	0,008	0,017	0,007
KCCQ Q3 -> KCCQ Q2	0,038	0,028	0,049	0,035
KCCQ Q3 -> KCCQ Q3	0,861	0,921	0,857	0,920
KCCQ Q3 -> KCCQ Q4	0,091	0,043	0,077	0,038
KCCQ Q4 -> KCCQ Q1	0,007	0,003	0,005	0,004
KCCQ Q4 -> KCCQ Q2	0,015	0,010	0,017	0,014
KCCQ Q4 -> KCCQ Q3	0,045	0,033	0,053	0,039
KCCQ Q4 -> KCCQ Q4	0,0932	0,954	0,925	0,944

KCCQ: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire total symptom score* = Pontuação total de sintomas do questionário de cardiomiopatia de Kansas City KCCQ TSS; Q1: score 0 - <58; Q2: score 58 - <77; Q3: 77 - <92; Q4: 92 – 100; SUS: Sistema Único de Saúde.



KM: Kaplan–Meier.

Figura 20. Curva Kaplan-Meier do estudo DAPA-HF e curva de sobrevivência Weibull para mortalidade por qualquer causa.



KM: Kaplan–Meier.

Figura 21. Curva Kaplan-Meier do estudo DAPA-HF e curva de sobrevivência Weibull para mortalidade por causas CV.

Tabela 19. Dados de eficácia do estudo DAPA-HF.

Dados de Eficácia (Dapagliflozina + padrão de tratamento vs placebo + padrão de tratamento)	Dapagliflozina
HR para mortalidade por todas as causas	0,876
HR para mortalidade por CV	0,866
IRR para hospitalização por IC	0,734
IRR para visita à emergência por IC	0,341

HR: *Hazard Ratio* = razão de risco; CV: Cardiovascular; IRR: *Incidence Rate Ratio* = razão da taxa de incidência.

6.8.2 Incidência de Eventos Adversos

As taxas modeladas de EAs foram baseadas na incidência de EAs graves mais comuns relatados no ensaio DAPA-HF (Tabela 20), sendo que os pacientes que descontinuaram o tratamento com dapagliflozina estavam sujeitos ao risco de eventos adversos associado ao braço de placebo do estudo DAPA-HF.

Tabela 20. Incidência de eventos adversos.

EAs	Dapagliflozina + Padrão de tratamento	Padrão de tratamento
Eventos adversos renais	4,1%	4,7%
Eventos hipoglicêmicos	0,1%	0,1%
Fraturas	1,4%	1,4%
Cetoacidose diabética	0,1%	0,0%
Amputação	0,3%	0,3%

6.8.3 Utilidades

Os valores de utilidades dos estados de saúde dos quartis KCCQ-TSS foram calculados com base nos dados do estudo DAPA-HF analisados através de uma análise de regressão de efeitos mistos para ajustar as características do paciente. Os decréscimos de utilidade foram aplicados para um ciclo com base na incidência de hospitalização por IC, visita de emergência por IC, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, outras hospitalizações ou eventos CV ou um evento adverso. Os decréscimos de utilidade dos eventos adversos foram aplicados multiplicativamente de acordo com os valores utilizados nas diretrizes do NICE e provenientes da literatura, como mostra a Tabela 21.

Tabela 21. Valores de utilidades.

Parâmetros	Utilidades	Fonte
Estados de saúde		
KCCQ TSS: 1 –<58	0.600 (0.016)	DAPA-HF
KCCQ TSS: 58 –<77	0.705 (0.016)	DAPA-HF
KCCQ TSS: 77 –<92	0.773 (0.016)	DAPA-HF
KCCQ TSS: 92 –100	0.833 (0.016)	DAPA-HF
Comorbidades		
DM2	-0.017 (0.003)	DAPA-HF
Eventos por IC		
Hospitalização por IC	-0.321 (0.020)	DAPA-HF
Visita à emergência por IC	-0.036 (0.011)	DAPA-HF
Eventos adversos		
Eventos adversos renais	-0.076 (0.014)	DAPA-HF
Eventos hipoglicêmicos	-0.014 (0.001)	DAPA-HF
Fraturas	-0.149 (0.033)	Currie <i>et al.</i> (2006); Beaudet <i>et al.</i> (2014) (107,108)
Cetoacidose diabética	-0.009 (0.010)	DAPA-HF
Amputação	-0.280 (0.053)	Peasgood <i>et al.</i> (2016) (109)

IC: Insuficiência cardíaca; DM2: diabetes mellitus tipo 2; KCCQ TSS: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire total symptom score* = Pontuação total de sintomas do questionário de cardiomiopatia de Kansas City KCCQ TSS.

6.9 Uso de recursos e custos

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos associados aos tratamentos com dapagliflozina e com o comparador (terapia padrão), além dos custos considerados nos estados de saúde do modelo que levam em conta o manejo, tanto da insuficiência cardíaca como da *diabetes mellitus* tipo 2, hospitalização por IC e visita à emergência por IC, bem como o custo de morte por IC.

6.9.1 Custos com tratamento

Sob a perspectiva do SUS, os preços dos medicamentos foram obtidos utilizando a média ponderada de compras públicas obtidas do Banco de preços em Saúde (110) de 18/02/2020 a 18/08/2020. Para o Forxiga® (dapagliflozina), foi considerado o preço proposto pelo fabricante de dapagliflozina 10 mg de R\$ 66,59 (PMVG 18%) a caixa com 30 comprimidos.

As posologias utilizadas foram as posologias máximas recomendadas (na dose alvo) pelas diretrizes brasileiras para diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. (111)

Na Tabela 22 estão apresentados todos os custos anuais e posologias dos tratamentos utilizados no modelo econômico.

Tabela 22. Posologias e Custos dos tratamentos.

Medicamento	Posologia	Custo unitário	Custo total anual
Dapagliflozina 10mg*	10 mg 1 vez ao dia	R\$ 2,22	R\$ 806,65
Enalapril 20mg	20 mg 2 vezes ao dia	R\$ 0,05	R\$ 33,14
Losartana 50mg	150 mg 1 vez ao dia	R\$ 0,07	R\$ 81,80
Sacubitril/valsartana 97/103mg	97mg/103mg 2 vezes ao dia	R\$ 3,37	R\$ 2.460,10
Espironolactona 25mg	50 mg 1 vez ao dia	R\$ 0,13	R\$ 195,06
Carvedilol 25mg	25 mg 2 vezes ao dia	R\$ 0,16	R\$ 117,31
Furosemida 40mg	240 mg 1 vez ao dia	R\$ 0,05	R\$ 114,32

Mg: miligrama. *Valor proposto para incorporação considerando ICMS18%.

Como padrão de tratamento para pacientes com insuficiência cardíaca, os percentuais utilizados de cada medicamento foram obtidos da população do estudo DAPA-HF. (3) Já para aos pacientes elegíveis ao tratamento com sacubitril-valsartana, foi considerado o custo de sacubitril-valsartana (em substituição à IECA ou ARA II) adicionado ao custo do tratamento com diurético,

betabloqueador e antagonista de mineralocorticoide, levando-se em consideração também os percentuais de cada medicamento obtidos da população do estudo DAPA-HF. (3). Vale ressaltar que o tratamento com betabloqueador (Carvedilol) e diurético (Furosemida) são considerados terapias de background, portanto seus custos foram considerados tanto no braço de dapagliflozina + padrão de tratamento, como no braço dos comparadores.

A Tabela 23 resume os percentuais e o valor anual para o padrão de tratamento e o tratamento com sacubitril-valsartana aplicados na análise apresentada.

Tabela 23. Percentual dos tratamentos utilizados como terapia padrão – estudo DAPA-HF.

Medicamento	%	Custo total ponderado
Padrão de tratamento		
Enalapril	56%	R\$ 18,56
Losartana	28%	R\$ 22,90
Espironolactona	71%	R\$ 138,49
Carvedilol	96%	R\$ 112,62
Furosemida	93%	R\$ 106,77
Tratamento com sacubitril-valsartana		
Sacubitril-valsartana	100%	R\$ 2.460,10
Espironolactona	71%	R\$ 138,49
Carvedilol	96%	R\$ 112,62
Furosemida	93%	R\$ 106,77

6.9.2 Custos com os estados de saúde

Os custos de manejo, tanto da insuficiência cardíaca como do *diabetes mellitus* tipo 2, da hospitalização por IC e da visita à emergência por IC foram estimados de acordo com o levantamento dos itens utilizados em cada estado de acordo com a opinião de especialistas e custeados através da SIGTAP e BPS. (110,112)

O custo da morte por Insuficiência cardíaca foi estimado de acordo com os dados mais atuais do TABNET referentes ao número de registros e custo total com óbitos considerando os seguintes CIDs: CID 10 - I50 Insuficiência cardíaca, CID 10 - I50.0 Insuficiência cardíaca congestiva, CID 10 - I50.1 Insuficiência ventricular esquerda e CID 10 - I50.9 Insuficiência cardíaca não especificada (113).

O custo de manejo da IC foi considerado constante nos estados de saúde dos quartis do KCCQ-TSS e considerou as consultas com especialista, bem como testes e procedimentos de diagnóstico para acompanhamento da doença.

A definição detalhada do custeio de cada estado de saúde pode ser vista no ANEXO 7. Na Tabela 24 pode ser observado os custos anuais para cada estado de saúde do modelo.

Tabela 24. Custos dos estados de saúde.

Estado de Saúde	Valor
Manejo da IC	R\$ 1.033,06
Manejo da DM2	R\$ 141,80
Hospitalização por IC	R\$ 2.924,18
Visita à emergência por IC	R\$ 12,47
Morte por IC	R\$ 4.123,59

IC: Insuficiência Cardíaca; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2.

6.9.3 Custos com Eventos Adversos

O modelo incorpora os custos associados a eventos adversos por meio da aplicação de custos pontuais relacionados a cada evento. Esses custos foram levantados através de microcusteio, assim como o que foi feito com os custos dos estados de saúde, e estão detalhados no ANEXO 7. Com isso, utilizou-se a incidência de cada um dos eventos discutidos anteriormente para cada um dos comparadores e calculou-se o custo total com eventos adversos em cada braço. Os custos totais com cada um dos eventos adversos são mostrados na Tabela 25.

Tabela 25. Custos dos estados de saúde.

Evento Adverso	Custo
Eventos adversos renais	R\$2.596,46
Eventos hipoglicêmicos	R\$346,48
Fraturas	R\$5.801,80
Cetoacidose diabética	R\$692,13
Amputação	R\$5.698,78

6.10 Resultados

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental. Esta é definida, para duas ou mais alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pelo medicamento em análise dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado pelo mesmo (Equação 1). O desfecho principal analisado foi o de anos de vida salvos. Os resultados de custo e efetividade do modelo foram avaliados ao longo de um horizonte de tempo *lifetime*. Os dados de custo e efetividade da comparação entre Forxiga® (dapagliflozina) *versus* placebo, e Forxiga® (dapagliflozina) *versus* sacubitril + valsartana para o horizonte de tempo *lifetime*, no cenário base (considerando os melhores cuidados de suporte no tratamento pós progressão), considerou o desconto anual de 5% para custos e desfechos.

A Tabela 26 apresenta os resultados para o cenário de adição de Forxiga® (dapagliflozina) à terapia padrão (IECA ou ARA II, com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides) vs. padrão de tratamento atual.

Tabela 26. Resultados da análise de custo-efetividade: Dapagliflozina + padrão de tratamento vs padrão de tratamento.

Comparador	Dapagliflozina + padrão de tratamento	Padrão de tratamento	Incremental
Custos diretos totais	R\$ 17.659	R\$ 13.677	R\$ 3.983
Anos de Vida	5,811	5,292	0,520
QUALYs	4,320	3,891	0,428
RCEI (R\$/QALY)	-	-	R\$ 9.296
RCEI (R\$/Anos de vida)	-	-	R\$ 7.661

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; QALY: *Quality-adjusted life year* = Anos de Vida ajustados à qualidade.

No da adição de Forxiga® (dapagliflozina) à terapia padrão, estimou-se ganhos em relação aos anos de vida (0,520 anos incrementais) com RCEI de R\$ 7.661 por ano de vida salvo. Para o desfecho de anos de vidas salvos ajustados à qualidade (QALY), a adição de Forxiga® proporcionou ganhos em relação aos anos de vida (0,428 anos incrementais) com RCEI de R\$ 9.296/QALY.

A Tabela 27 apresenta os resultados considerando Forxiga®(dapagliflozina) + terapia padrão (IECA ou ARA II, com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides) vs. sacubitril/valsartana em análise de custo-minimização.

Tabela 27. Resultados da análise de custo-minimização: Dapagliflozina vs sacubitril/valsartana.

Comparador	Dapagliflozina + padrão de tratamento	Sacubitril/valsartana	Incremental
Custos diretos totais	R\$ 17.822	R\$ 24.922	-R\$ 7.099

Vale ressaltar que, por mais seja apresentado ganhos numéricos relacionados a eficácia para o cenário de Forxiga® (dapagliflozina) vs. sacubitril/valsartana, a MAIC não demonstrou diferença estatística entre os resultados dessa comparação e seus resultados devem ser endereçados em um contexto de custo-minimização.

Dessa forma, a comparação entre intensificação do tratamento com dapagliflozina + padrão de tratamento (IECA ou ARA II, com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides) *versus* intensificação com a substituição de IECA/ARA II por sacubitril/valsartana, considerando uma análise de custo-minimização, comparando apenas os dados de custos diretos de tratamento das duas alternativas, estimou uma economia de recursos financeiros de -R\$ 7.099 por paciente a cada ano.

6.11 Análise de sensibilidade

6.11.1 Análise de sensibilidade probabilística

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam esta incerteza.

A análise de sensibilidade probabilística considera variações de diversos parâmetros por vez, e foi realizada através da atribuição de uma distribuição de probabilidade apropriada para cada um dos parâmetros do modelo. Para os parâmetros de custo foi atribuída à distribuição de probabilidade gama, para as taxas de eventos clínicos foi atribuída a distribuição beta e log-normal aos parâmetros das curvas de sobrevida utilizadas na análise. Todos os parâmetros foram variados assumindo-se um erro padrão de 10% em relação ao valor do cenário base.

A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 1000 simulações e considerada para os resultados da análise de custo-efetividade da comparação entre Forxiga® (dapagliflozina) *versus* placebo, considerando o desfecho QALY. Os resultados estão apresentados na Figura 22.

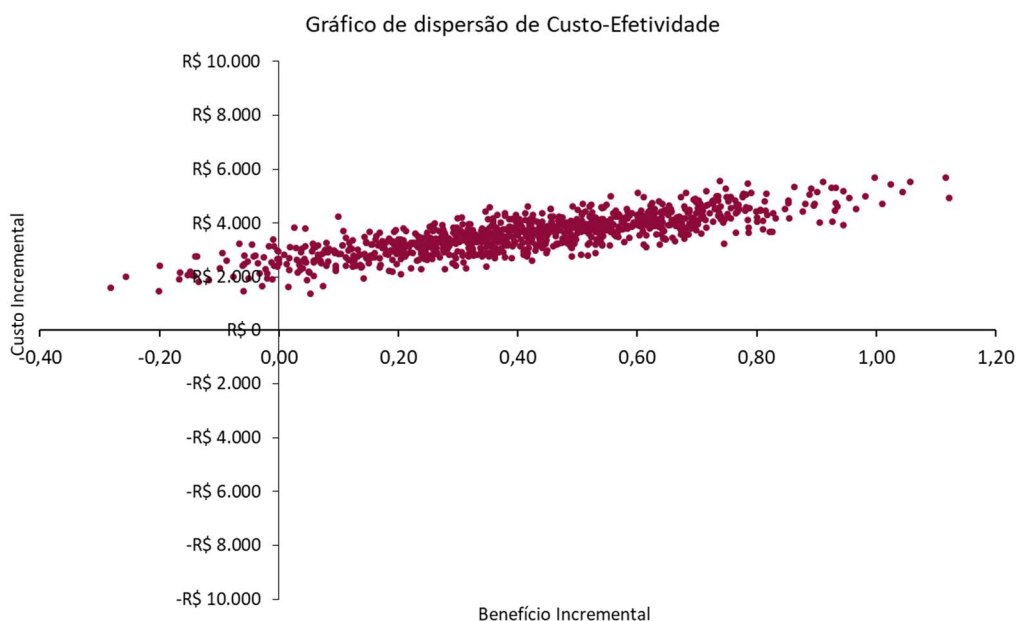
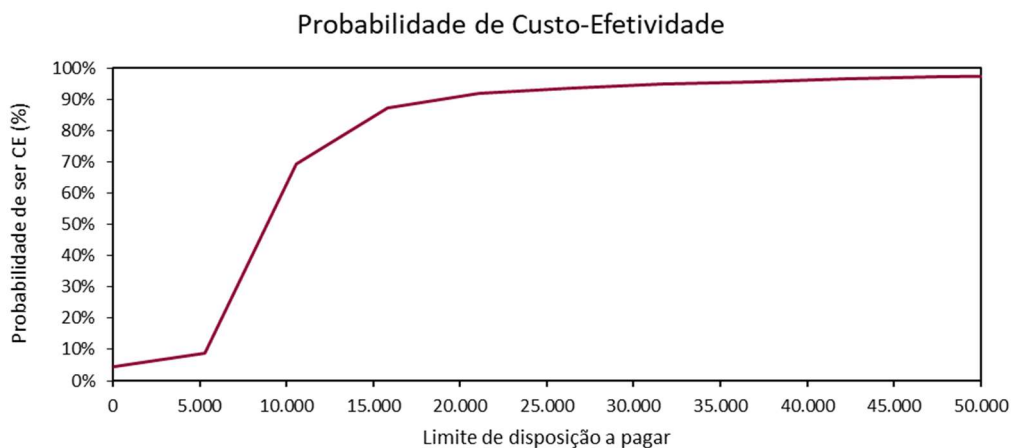


Figura 22. Planos de custo-efetividade.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística mantiveram-se coerentes com aqueles apresentados no cenário base, já que a grande maioria das simulações tiveram resultado no quadrante I (maior custo e maior efetividade incremental).

Além disso, utilizando-se um limite de disposição a pagar de R\$ 105.516 por paciente, equivalente a três vezes o PIB per capita nacional no ano de 2020. (114), observou-se, através da curva de probabilidade de custo-efetividade (Figura 23), que a adição de dapagliflozina à terapia padrão (IECA ou ARA II, com betabloqueadores, diuréticos, antagonista do receptor de mineralocorticoides) tem alta probabilidade de ser custo-efetiva.

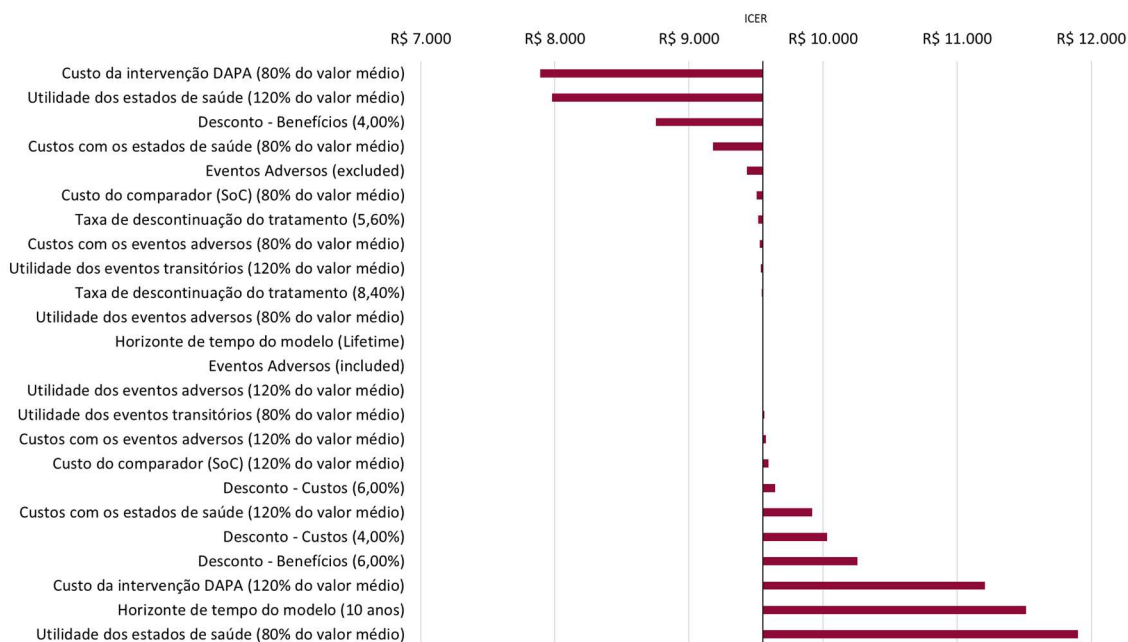


CE: Custo-Efetividade

Figura 23. Curva de aceitabilidade – Disposição a pagar considerando 3 PIBs per capita.

6.11.2 Análise de sensibilidade univariada

A análise de sensibilidade determinística busca explorar o impacto que mudanças em cada um dos parâmetros-chave do modelo podem gerar no resultado de RCUI. Nesta análise, é gerado um gráfico de tornado (Figura 24), no qual cada variável numérica do modelo é variada ao longo de um intervalo específico para medir seu impacto na relação de custo-utilidade. Os parâmetros incluídos no gráfico de tornado foram variados em +/- 20% para avaliar o impacto relativo desses parâmetros na estimativa de custo-utilidade.



SoC: *Standard of Care* = padrão de tratamento; DAPA = dapagliflozina.

Figura 24. Resultados da análise de sensibilidade determinística

Pode-se observar que os valores de custo com a dapagliflozina, os valores de utilidade dos estados de saúde, a adoção de um horizonte de tempo de 10 anos, o custo com os estados de saúde e o valor utilizado para desconto são os fatores que impactaram os resultados, porém observa-se que mesmo no pior cenário, o resultado de RCUI não ultrapassa R\$ 12.000, continuando a ser uma alternativa com boa relação de custo-efetiva.

7 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário é uma parte essencial da avaliação econômica de uma tecnologia. A finalidade da análise é estimar as consequências financeiras da adoção e difusão de uma nova intervenção dentro de um contexto de saúde específico. A análise permite prever como uma mudança no cenário de medicamentos e outras intervenções usadas para tratar uma determinada condição de saúde terá impacto sobre o orçamento reservado para esta finalidade.

O presente modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido com o intuito de simular o impacto financeiro da incorporação de Forxiga® (dapagliflozina) para pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, sob a perspectiva do SUS, estimando a quantidade de recursos necessários para viabilizar a incorporação de dapagliflozina no âmbito federal, num horizonte de tempo de 5 anos, considerando critérios de elegibilidade para a recomendação de uso da dapagliflozina associada ao padrão de tratamento atual do SUS.

Atualmente, de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde, apenas parte dos pacientes que permanecem sintomáticos apesar do uso de terapia padrão (IECA ou ARA II, com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides) poderiam fazer intensificação do tratamento com sacubitril/valsartana. Para o cálculo do impacto orçamentário, estimou-se então o impacto considerando duas populações:

- População elegível à intensificação do tratamento com sacubitril/valsartana (BNP/NT-proBNP elevados, <75 anos, NYHA II);
- População não elegível ao tratamento de intensificação com sacubitril/valsartana. Nesse caso, dado os critérios vigentes para sacubitril/valsartana, a população não elegível para sacubitril/valsartana e que seria elegível para dapagliflozina seria composta pelas seguintes subpopulações:
 - A. População de 18 a 74 anos, NYHA III e IV;
 - B. População de 18 a 74 anos, NYHA II e sem resultados de BNP/NT-proBNP elevados;
 - C. População com 75 anos ou mais, NYHA II-IV

Com isso, calculou-se qual seria o impacto orçamentário total levando em consideração os custos de tratamento atuais com essas duas populações *versus* o tratamento de ambas as populações com dapagliflozina + padrão de tratamento.

7.1 População elegível

7.1.1 Pacientes elegíveis à intensificação do tratamento com sacubitril/valsartana

Para o cálculo da população atualmente elegível à sacubitril/valsartana, considerou-se a população total ≥ 18 e < 75 anos do Brasil no ano de 2021, a prevalência geral de IC e o aumento anual dessa prevalência, a taxa de pacientes com FEVE $\leq 35\%$ classificados como NYHA II e sintomáticos apesar de tratamento com IECA/ARA II e com BNP elevado. Os dados utilizados para o cálculo da população elegível para esse cenário podem ser observados na Tabela 28. A prevalência de IC no Brasil foi referenciada pela pesquisa da PNS que avaliou pacientes já com diagnóstico de IC e por isso, não foi considerado filtro de diagnóstico.

Por fim, considerou-se ainda apenas aqueles pacientes com taxa de filtração glomerular $\geq 30\text{ml/min/1,73m}^2$ e excluiu-se os pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 (DM1) no cálculo da população elegível total, uma vez que os pacientes com taxa de filtração glomerular $< 30\text{ml/min/1,73m}^2$ ou com DM1 foram excluídos do ECR dapa HF (3).

Tabela 28. Funil de pacientes elegíveis à intensificação do tratamento com sacubitril /valsartana.

Parâmetros	Valor	Fonte
População Brasil ≥ 18 e < 75 anos	158.255.554	IBGE (105)
Prevalência geral IC	1,15%	PNS, 2013 (100,115)
Pacientes FEVE $\leq 35\%$	50,00%	PTC de sacubitril /valsartana (16)
NYHA II	59,5%	Greene <i>et al.</i> , 2021(116)
Sintomáticos apesar de tratamento otimizado	30,00%	PTC de sacubitril/valsartana (16)
% Pacientes que usam IECA/ARA II	93,09%	Tardin <i>et al.</i> , 2013 (117)
BPN elevado	76,00%	PTC de sacubitril /valsartana (16)

Parâmetros	Valor	Fonte
% Taxa de filtração glomerular \geq 30ml/min/1,73m ²	96,5%	Khariton <i>et al.</i> , 2018 (118)
% da população com DM1	1,36%	Gustafsson, 2004 (119)
População elegível 2021	83.038	

IC: Insuficiência Cardíaca; FEVE: Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo; NYHA: Classificação funcional da New York Heart Association; ARA II: antagonistas dos receptores de angiotensina II; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BNP: peptídeo natriurético cerebral; DM1: Diabetes mellitus tipo 1.

7.1.2 Pacientes NÃO elegíveis à intensificação do tratamento com sacubitril /valsartana

Para o cálculo da população não elegível à sacubitril /valsartana, o número de pacientes elegíveis foi calculado a partir do total da população com 18 – 74 anos do Brasil, considerando, as subpopulações A, B e C discutidas anteriormente. Além disso, de maneira semelhante ao cálculo dos pacientes elegíveis à intensificação do tratamento com sacubitril /valsartana, a prevalência geral de IC, a taxa de pacientes com FEVE \leq 40% e sintomáticos apesar de tratamento com IECA/ARA II. A proporção de pacientes com FEVE \leq 40% foi a mesma proporção usada para pacientes com FEVE \leq 35% na população elegível para sacubitril/valsartana pela ausência de estudos apresentando as duas proporções, isto é, FEVE \leq 35% e FEVE \leq 40%. Posteriormente, excluiu-se também a população com taxa de filtração glomerular $<$ 30ml/min/1,73m² e com DM1. Os dados utilizados para o cálculo da população elegível neste caso podem ser observados na Tabela 29.

Tabela 29. Funil de pacientes não elegíveis à intensificação do tratamento com sacubitril /valsartana.

Parâmetros	Valor	Fonte
População Brasil 18 – 74 anos	151.653.483	IBGE (105)
População Brasil com 75 anos ou mais	8.391.426	IBGE (105)
Prevalência geral IC	1,15%	PNS, 2013 (100,115)

Parâmetros	Valor	Fonte
Pacientes FEVE ≤ 40%	50,00%	PTC de sacubitril /valsartana (16)
NYHA II	59,50%	Greene <i>et al.</i> , 2021(116)
NYHA II-IV	89,20%	Greene <i>et al.</i> , 2021(116)
Sintomáticos apesar de tratamento otimizado	30,00%	PTC DAPA p/ DM2 (100)
% Pacientes que usam IECA/ARA II	93,09%	Tardin <i>et al.</i> , 2013 (117)
% Taxa de filtração glomerular ≥ 30ml/min/1,73m²	96,5%	Khariton <i>et al.</i> , 2018 (118)
% da população com DM1	1,36%	Gustafsson, 2004 (119)
População elegível A 2021	68.615	
População elegível B 2021	33.102	
População elegível C 2021	11.428	
População elegível total 2021	113.145	

IC: Insuficiência Cardíaca; FEVE: Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo; NYHA: Classificação funcional da New York Heart Association; ARA II: antagonistas dos receptores de angiotensina II; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BNP: peptídeo natriurético cerebral; DM1: Diabetes mellitus tipo 1.

7.1.3 População elegível total

Para o cálculo da população total elegível nos próximos 5 anos (Tabela 30), utilizou-se uma taxa de aumento da prevalência de IC anual de 2,12%. (17)

Além disso, para o cálculo do impacto, foi feito um *patient-flow* para definir a quantidade de pacientes tratados por ano de tratamento. Esse fluxo levou em consideração os pacientes incidentes a cada ano. Para o cálculo desses pacientes incidentes, considerou-se a subtração entre os pacientes elegíveis em um ano e os pacientes elegíveis no ano anterior. Com isso, consideramos na população elegível a cada ano não só os pacientes prevalentes, mas também os novos pacientes elegíveis.

O *patient-flow* pode ser visto na Tabela 31 para pacientes à intensificação do tratamento com sacubitril /valsartana e na Tabela 32 para os pacientes não elegíveis à intensificação do tratamento com sacubitril /valsartana.

Tabela 30. População elegível ao tratamento com dapagliflozina

População	2022	2023	2024	2025	2026
Pacientes elegíveis ao tratamento com sacubitril /valsartana	107.045	108.203	109.373	110.556	111.751
Pacientes não elegíveis ao tratamento com sacubitril /valsartana	115.544	117.993	120.495	123.049	125.658

Tabela 31. Patient-flow – Pacientes elegíveis a sacubitril /valsartana.

<i>Patient-Flow</i>	2022	2023	2024	2025	2026
1º Ano de tratamento	107.045	1.158	1.170	1.183	1.195
2º Ano de tratamento	-	107.045	1.158	1.170	1.183
3º Ano de tratamento	-	-	107.045	1.158	1.170
4º Ano de tratamento	-	-	-	107.045	1.158
5º Ano de tratamento	-	-	-	-	107.045
Total de Pacientes em tratamento	107.045	108.203	109.373	110.556	111.751

Tabela 32. Patient-flow – Pacientes não elegíveis a sacubitril/valsartana.

<i>Patient-Flow</i>	2022	2023	2024	2025	2026
1º Ano de tratamento	115.544	2.450	2.501	2.554	2.609
2º Ano de tratamento	-	115.544	2.450	2.501	2.554
3º Ano de tratamento	-	-	115.544	2.450	2.501
4º Ano de tratamento	-	-	-	115.544	2.450
5º Ano de tratamento	-	-	-	-	115.544
Total de Pacientes em tratamento	115.544	117.993	120.495	123.049	125.658

7.2 Participação de Mercado

Foram propostos dois cenários distintos de *Market-share*, tanto para os pacientes em tratamento elegíveis a sacubitril /valsartana como para a população em tratamento não elegíveis a sacubitril /valsartana:

- **Market-share referência:** este cenário considera a perspectiva atual do Sistema Único de Saúde, sem a incorporação de Forxiga® (dapagliflozina) (Tabela 33 e Tabela 34);

Market-share projetado: este cenário apresenta o impacto da incorporação de Forxiga®

(dapagliflozina) ao Sistema Único de Saúde (Tabela 35, *Sacubitril/valsartana + Betabloqueador, diurético e/ou antagonista de mineralocorticoides.

Tabela 36, *Sacubitril/valsartana + Betabloqueador, diurético e/ou antagonista de mineralocorticoides.

- Tabela 37, Tabela 38, Tabela 39, Tabela 40).

Além disso, considerou-se 3 cenários distintos para a adoção de Forxiga® (dapagliflozina) + padrão de tratamento ao *market-share*. O *market-share* projetado, considerou:

- No **cenário 1** a adoção gradual de Forxiga® (dapagliflozina) + padrão de tratamento ao longo do período de 5 anos, onde iniciaria com uma participação de 10%, acrescida de 10% a cada ano.
- No **cenário 2** a adoção mais agressiva de Forxiga® (dapagliflozina) + padrão de tratamento ao longo do período de 5 anos, onde iniciaria com uma participação de 40% no primeiro ano, 50% no segundo ano, 65% no terceiro ano, 80% no quarto ano e 90% no quinto ano.
- No **cenário 3** a adoção total de Forxiga® (dapagliflozina) + padrão de tratamento (100%) ao longo do período de 5 anos.

A participação de mercado atual de sacubitril/valsartana baseou-se no definido no relatório da CONITEC referente a incorporação de sacubitril /valsartana (cenário 2 apresentado no relatório). Em todos os cenários considerou-se uma diminuição tanto do Market share da terapia padrão quanto de sacubitril/valsartana para os pacientes que são elegíveis para sacubitril/valsartana.

Tabela 33. Market-share atual (Pacientes elegíveis a sacubitril/valsartana).

Comparador	2022	2023	2024	2025	2026
Padrão de tratamento com sacubitril/valsartana*	0%	0%	0%	0%	0%
Padrão de tratamento	70%	60%	50%	40%	30%
Padrão de tratamento com sacubitril/valsartana*	30%	40%	50%	60%	70%

*Sacubitril/valsartana + Betabloqueador, diurético e/ou antagonista do receptor de mineralocorticoide

Tabela 34. Market-share atual (Pacientes não elegíveis a sacubitril/valsartana).

Comparador	2019	2020	2021	2022	2023
Dapagliflozina + padrão de tratamento	0%	0%	0%	0%	0%

Comparador	2019	2020	2021	2022	2023
Padrão de tratamento	100%	100%	100%	100%	100%

*Sacubitril/valsartana + Betabloqueador, diurético e/ou antagonista de mineralocorticoides.

Tabela 35. Market-share projetado (Pacientes elegíveis a sacubitril/valsartana) – cenário 1.

Comparador	2019	2020	2021	2022	2023
Padrão de tratamento	63%	48%	35%	24%	15%
Dapagliflozina + padrão de tratamento	10%	20%	30%	40%	50%
Padrão de tratamento com sacubitril/valsartana*	27%	32%	35%	36%	35%

*Sacubitril/valsartana + Betabloqueador, diurético e/ou antagonista de mineralocorticoides.

Tabela 36. Market-share projetado (Pacientes elegíveis a sacubitril/valsartana) – cenário 2.

Comparador	2022	2023	2024	2025	2026
Padrão de tratamento	42%	30%	18%	8%	3%
Dapagliflozina + padrão de tratamento	40%	50%	65%	80%	90%
Padrão de tratamento com sacubitril/valsartana*	18%	20%	18%	12%	7%

*Sacubitril/valsartana + Betabloqueador, diurético e/ou antagonista de mineralocorticoides.

Tabela 37. Market-share projetado (Pacientes elegíveis a sacubitril/valsartana) – cenário 3.

Comparador	2022	2023	2024	2025	2026
Padrão de tratamento	0%	0%	0%	0%	0%

Comparador	2022	2023	2024	2025	2026
Dapagliflozina + padrão de tratamento	100%	100%	100%	100%	100%
Padrão de tratamento com sacubitril/valsartana*	0%	0%	0%	0%	0%

*Sacubitril/valsartana + Betabloqueador, diurético e/ou antagonista de mineralocorticoides.

Tabela 38. Market-share projetado (Pacientes não elegíveis a sacubitril/valsartana) – cenário

1.

Comparador	2022	2023	2024	2025	2026
Padrão de tratamento	90%	80%	70%	60%	50%
Dapagliflozina + padrão de tratamento	10%	20%	30%	40%	50%

Tabela 39. Market-share projetado (Pacientes não elegíveis a sacubitril/valsartana) – cenário

2.

Comparador	2022	2023	2024	2025	2026
Padrão de tratamento	60%	50%	35%	20%	10%
Dapagliflozina + padrão de tratamento	40%	50%	65%	80%	90%

Tabela 40. Market-share projetado (Pacientes não elegíveis a sacubitril/valsartana) – cenário

3.

Comparador	2022	2023	2024	2025	2026
Padrão de tratamento	0%	0%	0%	0%	0%
Dapagliflozina + padrão de tratamento	100%	100%	100%	100%	100%

7.3 Resultados

A partir do total de pacientes elegíveis e dos resultados de custo do modelo de custo-efetividade para os 5 primeiros anos de cada comparador, pode-se calcular o impacto orçamentário resultante da incorporação de Forxiga® (dapagliflozina) para pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida que permanecem sintomático apesar da terapia padrão. Para isso, multiplicou-se os custos do modelo em cada ano pela população elegível no mesmo ano e a participação de mercado de cada um dos comparadores da análise.

Os resultados da análise de impacto orçamentário podem ser vistos na Tabela 41, na Tabela 42 e na **Erro! Fonte de referência não encontrada.**, de acordo com cada um dos cenários de adoção de Forxiga® (dapagliflozina) no SUS. Em todos os cenários, pode-se observar que a intensificação do tratamento com a adição de dapagliflozina à terapia padrão apresentou uma redução no impacto orçamentário para a população que hoje cumpre os critérios de elegibilidade de sacubitril/valsartana pelo PCDT. Já na população que hoje não cumpre os critérios para sacubitril/valsartana e há apenas a disponibilidade das outras terapias padrões disponíveis no SUS, a adição de dapagliflozina à terapia padrão (IECA ou ARA II, com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides) representou um incremento no impacto orçamentário.

Tabela 41. Análise de impacto orçamentário (em R\$) – cenário 1.

Cenário	2022	2023	2024	2025	2026	Acumulado
Referência (pop. Elegível a sacubitril/valsartana)	296.874.073	259.303.455	256.101.078	224.992.577	195.633.361	1.232.904.544
Projetado (pop. Elegível a sacubitril/valsartana)	297.656.960	263.257.334	252.486.909	218.655.235	186.798.628	1.218.855.066
Incremental (pop. Elegível a sacubitril/valsartana)	782.887	3.953.879	-3.614.169	-6.337.343	-8.834.733	-14.049.478
Referência (pop. Elegível a sacubitril/valsartana)	255.786.421	223.516.116	216.861.325	187.506.909	160.997.647	1.044.668.419
Projetado (pop. Não Elegível a sacubitril/valsartana)	263.097.198	239.595.820	232.373.031	205.727.786	181.130.508	1.121.924.344
Incremental (pop. Não Elegível a sacubitril/valsartana)	7.310.777	16.079.704	15.511.706	18.220.877	20.132.861	77.255.925
Incremental total	8.093.664	20.033.583	11.897.537	11.883.534	11.298.128	63.206.447

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

Tabela 42. Análise de impacto orçamentário (em R\$) – cenário 2.

Cenário	2022	2023	2024	2025	2026	Acumulado
Referência (pop. Elegível a sacubitril/valsartana)	296.874.073	259.303.455	256.101.078	224.992.577	195.633.361	1.232.904.544
Projetado (pop. Elegível a sacubitril/valsartana)	300.005.621	269.200.857	248.300.293	212.350.149	179.752.164	1.209.609.084
Incremental (pop. Elegível a sacubitril/valsartana)	3.131.548	9.897.402	-7.800.785	-12.642.428	-15.881.197	-23.295.460
Referência (pop. Elegível a sacubitril/valsartana)	255.786.421	223.516.116	216.861.325	187.506.909	160.997.647	1.044.668.419
Projetado (pop. Não Elegível a sacubitril/valsartana)	285.029.529	263.947.859	250.872.726	224.497.358	198.039.327	1.222.386.800
Incremental (pop. Não Elegível a sacubitril/valsartana)	29.243.108	40.431.743	34.011.401	36.990.449	37.041.680	177.718.381
Incremental total	32.374.656	50.329.145	26.210.616	24.348.021	21.160.483	154.422.921

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

Tabela 43. Análise de impacto orçamentário (em R\$) – cenário 2.

Cenário	2022	2023	2024	2025	2026	Acumulado
Referência (pop. Elegível a sacubitril/valsartana)	296.874.073	259.303.455	256.101.078	224.992.577	195.633.361	1.232.904.544
Projetado (pop. Elegível a sacubitril/valsartana)	304.702.944	279.115.197	244.182.029	209.288.876	178.076.860	1.215.365.905
Incremental (pop. Elegível a sacubitril/valsartana)	7.828.870	19.811.742	-11.919.049	-15.703.702	-17.556.501	-17.538.639
Referência (pop. Elegível a sacubitril/valsartana)	255.786.421	223.516.116	216.861.325	187.506.909	160.997.647	1.044.668.419
Projetado (pop. Não Elegível a sacubitril/valsartana)	328.894.191	304.689.579	270.184.847	235.398.506	204.257.874	1.343.424.997
Incremental (pop. Não Elegível a sacubitril/valsartana)	73.107.770	81.173.462	53.323.522	47.891.596	43.260.227	298.756.578
Incremental total	80.936.641	100.985.205	41.404.474	32.187.895	25.703.726	281.217.939

CONFIDENCIAL

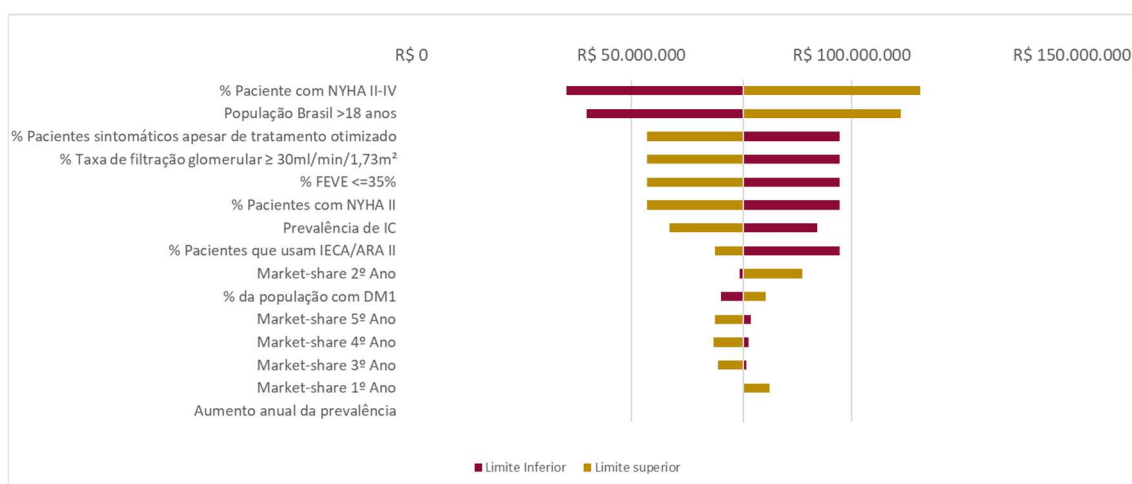
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

A análise estimou um custo incremental total acumulado em 5 anos de R\$ 63.206.447 para o cenário 1, R\$ 154.422.921 para o cenário 2 e R\$ 281.217.939 para o cenário 3.

Vale ressaltar que seria possível, ainda, excluir a população com DM2 com IC com fração de ejeção reduzida e os critérios desse dossiê e que já estejam em uso de dapagliflozina de acordo com relatório da CONITEC de incorporação de dapagliflozina para esses pacientes (100), o que reduziria ainda mais os resultados de impacto orçamentário. Entretanto, essa análise traria ainda mais complexidade para o modelo de impacto orçamentário e acredita-se que não seja um volume alto de pacientes que teriam os critérios para a elegibilidade do tratamento nas duas indicações atendendo as especificidades do PCDT para DM2 e a proposta atual para incorporação na indicação de IC.

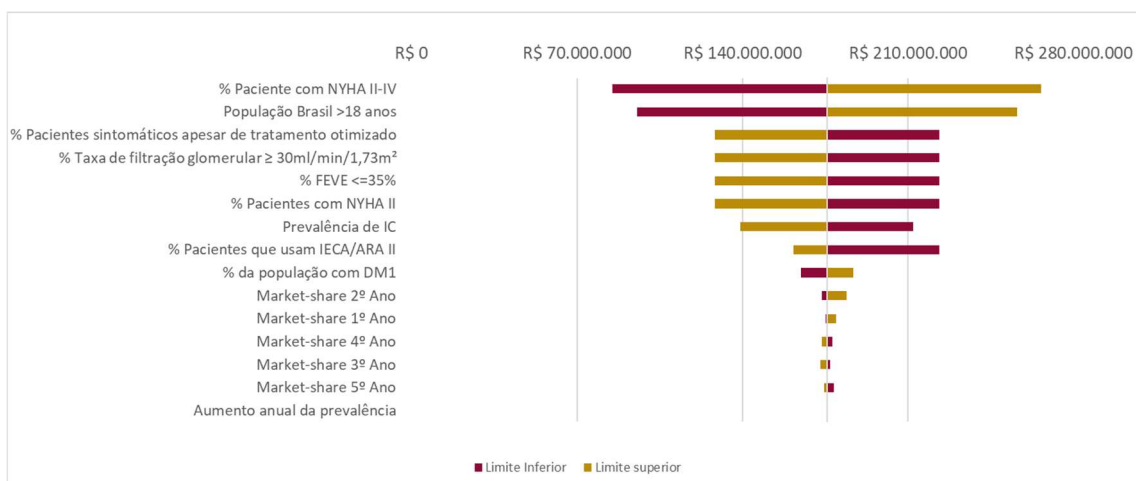
7.4 Análise de Sensibilidade Univariada

A partir dos parâmetros definidos para o cálculo das populações elegíveis para os dois cenários e dos valores de participação de mercado de cada estratégia de tratamento, foi feita uma análise de sensibilidade univariada com os parâmetros incluídos no gráfico de tornado variando em +/- 25% para avaliar o impacto relativo desses parâmetros na estimativa do impacto orçamentário. Os resultados das análises de sensibilidade para os dois casos podem ser vistos nos gráficos de tornado da Figura 25, da Figura 26 e da Figura 27.



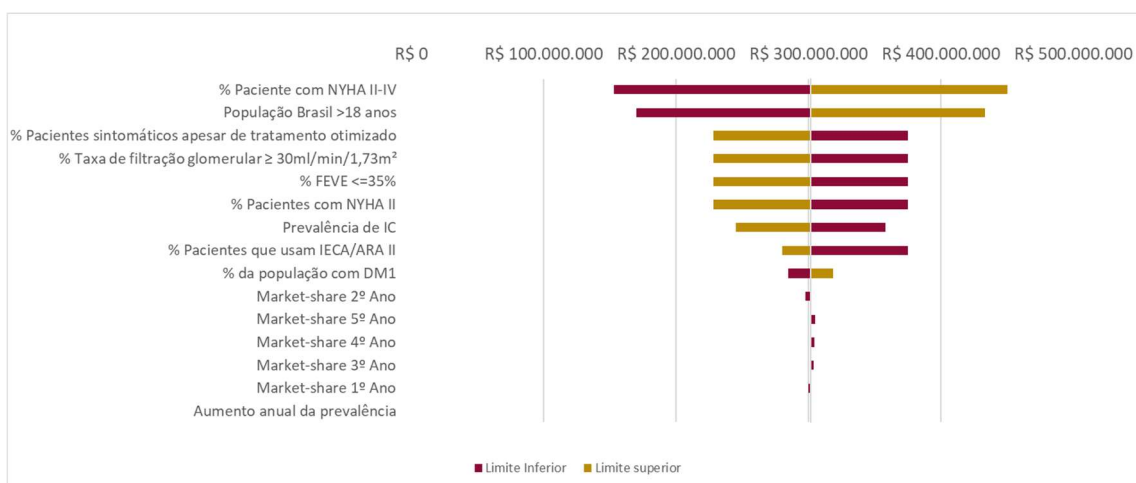
IC: Insuficiência Cardíaca; FEVE: Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo; NYHA: Classificação funcional da New York Heart Association; ARA II: antagonistas dos receptores de angiotensina II; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; DM1: Diabetes mellitus tipo 1.

Figura 25. Análise de sensibilidade univariada – cenário 1.



IC: Insuficiência Cardíaca; FEVE: Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo; NYHA: Classificação funcional da New York Heart Association; ARA II: antagonistas dos receptores de angiotensina II; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; DM1: Diabetes mellitus tipo 1.

Figura 26. Análise de sensibilidade univariada – cenário 2.



IC: Insuficiência Cardíaca; FEVE: Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo; NYHA: Classificação funcional da New York Heart Association; ARA II: antagonistas dos receptores de angiotensina II; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; DM1: Diabetes mellitus tipo 1.

Figura 27. Análise de sensibilidade univariada – cenário 3.

8 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS

No Brasil, seu registro foi inicialmente aprovado em 2017 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sob número de registro MS 1.1618.0259. E mais recentemente, em 2020, foi aprovado para prevenção de desenvolvimento ou agravamento de insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular e para a prevenção de desenvolvimento ou agravamento de nefropatia em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, além do tratamento de IC com fração de ejeção reduzida em pacientes adultos, independente de diabetes *mellitus*. (60–62)

Em maio de 2020, Forxiga® (dapagliflozina) que já possuía registro pelo FDA desde 2014, recebeu aprovação para a indicação de IC com fração de ejeção reduzida em pacientes adultos. (63,64)

No que tange as agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) do Reino Unido e do Canadá recomendaram a incorporação de Forxiga® (dapagliflozina). Foram encontradas as seguintes análises:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*

Em fevereiro de 2021, o NICE recomendou a incorporação de Forxiga® (dapagliflozina) como opção de tratamento da IC com fração de ejeção reduzida sintomática em pacientes adultos, sendo utilizado como terapia adicional ao padrão de tratamento com IECA ou ARA II, com betabloqueador, e se tolerado, antagonista do receptor de mineralocorticoides. O NICE recomendou ainda o uso de dapagliflozina como terapia adicional para os pacientes em uso de sacubitril/valsartana se ainda não tiverem usado dapagliflozina anteriormente. O reporte clínico detalha ainda que dapagliflozina poderia ser iniciada na atenção primária em paralelo com o encaminhamento para o especialista. (7)

- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*

Em janeiro de 2021, o CADTH aprovou o reembolso de Forxiga® (dapagliflozina) como terapia adjunta à terapia padrão apenas de adultos com IC com NYHA II e III, sendo terapia padrão betabloqueadores, IECA ou ARA II ou sacubitril/valsartana, mais antagonista do receptor de mineralocorticoides. (6)

Na decisão final, apesar do ensaio clínico selecionar os pacientes com NT-proBNP ≥ 600 pg/mL, optou-se por não considerar esse critério para população elegível, pois adicionaria uma

dificuldade maior à prática clínica e, também, os especialistas disseram não esperar alteração no benefício clínico da dapagliflozina para pacientes com NT-proBNP <600 pg/mL.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de dapagliflozina como tratamento complementar para pacientes com IC com fração de ejeção reduzida que permanecem sintomáticos apesar do uso de terapia padrão (IECA/ARA II, betabloqueador, diuréticos ou antagonistas de mineralocorticoides). Foram incluídos seis artigos: um ECR, cinco subanálises e 16 análises de subgrupo do estudo DAPA-HF e sete estudos econômicos. (3,68–84,86–88,90,93–99)

No ECR DAPA-HF, a adição de dapagliflozina a terapia padrão levou a resultados significativamente superiores quando comparado ao placebo + terapia padrão para o desfecho composto de piora da IC ou morte por causa cardiovascular, assim como para os desfechos individuais do desfecho composto. Além disso, dapagliflozina também mostrou superioridade frente ao placebo na melhora significativa dos sintomas de IC e qualidade de vida em oito meses. (3) Os resultados ainda mostraram que o efeito de dapagliflozina foi alcançado já com 28 dias e se manteve a longo prazo (68).

A eficácia de dapagliflozina frente ao placebo foi mantida em todas as subanálises. Especificamente, na análise de NYHA houve uma diferença na magnitude do efeito do tratamento sugerindo um efeito clínico maior em pacientes com NYHA classe II, comparado com NYHA classe III/IV. Entretanto, quando analisadas outras variáveis associadas a gravidade, como hospitalização anterior, FEVE, NT-ProBNP ou KCCQ-TSS não foi notada tal diferença. Na análise de comprometimento sintomático, observou-se que o uso de dapagliflozina levou a melhora significativa quando comparado ao placebo em todas as pontuações do escore KCCQ (TTS, CSS e OSS), com proporções significativamente maiores de pacientes com melhora clinicamente importante no grupo intervenção que no grupo comparador. Em análise para os efeitos projetados do tratamento de longo prazo com dapagliflozina em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida, estimou-se que houve um ganho na sobrevida de 1,7, 2,6 e 1,1 anos em pacientes com 65 anos, 45 anos e 80 anos, respectivamente, com a adição de dapagliflozina à terapia padrão frente ao placebo+terapia padrão. (71,72,75,82) Destaca-se ainda que não foram observadas diferenças significativas entre os subgrupos de pacientes descritos nas análises de subgrupo que avaliaram pacientes com diferentes características clínicas, com diferentes terapias de padrão e diferentes características da IC. (73–84,86–88)

O perfil de segurança de dapagliflozina mostrou-se favorável, sem qualquer evento adverso grave com frequência >1% ocorrendo de forma mais frequente em dapagliflozina *versus* placebo no estudo DAPA-HF. Os principais EAs a depleção de volume e os EAs renais. A segurança de dapagliflozina também se manteve independente das características de subgrupo avaliada nas subanálises. (3,71,72,82)

O estudo DAPA-HF comparou a eficácia e a segurança de dapagliflozina *versus* placebo em pacientes com IC e redução da fração de ejeção, independente da presença ou ausência de diabetes. (3,71,72,75,82)

A análise econômica demonstrou que a dapagliflozina associada ao padrão de tratamento do SUS (IECA/ARA II + betabloqueadores, diuréticos e antagonista de mineralocorticoides) *versus* o padrão de tratamento sozinho, traz benefícios em relação a eficácia e apresentou como uma opção custo-efetiva. A análise complementar da comparação entre adicionar dapagliflozina à terapia padrão *versus* substituir IECA/ARA II por sacubitril/valsartana demonstrou não haver diferença na eficácia entre os dois produtos. Mas, na análise de custo-minimização é possível observar um potencial benefício monetário da incorporação de dapagliflozina.

Para concluir, é preciso ressaltar que o benefício da dapagliflozina foi consistente, independentemente da terapia de padrão utilizada para a IC. (71)

Com base nos achados previamente descritos, conclui-se que Forxiga® (dapagliflozina) representa uma importante opção de terapia adicional para pacientes em uso de IECA ou ARA II, com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides com IC e fração de ejeção reduzida no SUS e que permanecem sintomáticos apesar do tratamento, mostrando eficácia, segurança e bons resultados na análise de custo-efetividade e também apresentou custo-minimização quando comparado com sacubitril/valsartana.

10 REFERÊNCIAS

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. Vol. 139, Circulation. 2019. 56–528 p.
2. Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: A systematic review 2004-2016. BMC Cardiovasc Disord. 2018;18(1):74.
3. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995–2008.
4. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. 2017. p. 15.
5. Sepehrvand N, Alemayehu W, Das D, Gupta AK, Gouda P, Ghimire A, et al. Trends in the Explanatory or Pragmatic Nature of Cardiovascular Clinical Trials Over 2 Decades. JAMA Cardiol. 2019 Nov 1;4(11):1122.
6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Dapagliflozina. 2021.
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dapagliflozin for treating heart failure with reduced ejection fraction. 2021.
8. Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, Mullens W, Ferrari R, Thum T, et al. Sodium glucose co-transporter-2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. The Position Paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2020 Jul 2;ejhf.1954.
9. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria conjunta nº17, de 18 de novembro de 2020. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida. 2020. p. 1–89.
10. D. F. Fernandes A, C. Fernandes G, Rivera Mazza M, M. Knijnik L, Soares Fernandes G, Telis de Vilela A, et al. Insuficiência Cardíaca no Brasil Subdesenvolvido: Análise de

Tendência de Dez Anos. Arq Bras Cardiol. 2020;222–31.

11. Malik, Ahmad; Brito, Daniel; Chhabra L. Congestive Heart Failure (CHF) [Internet]. StatPearls. 2019 [cited 2020 Apr 6]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430873/>
12. Choi H-M, Park M-S, Youn J-C. Update on heart failure management and future directions. Korean J Intern Med. 2019;34(1):11–43.
13. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, de Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. Arq Bras Cardiol. 2018;111(3):436–539.
14. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. ESC Hear Fail. 2014;1(1):4–25.
15. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). SIHSUS - Sistema de Informações Hospitalares do SUS. 2018.
16. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação -Sacubitril/valsartana para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. 75 p.
17. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics - 2018 update: A report from the American Heart Association. Vol. 137, Circulation. 2018. 67–492 p.
18. Lessa Í. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil. Rev Bras Hipertens. 2001 Feb;8(4):383–91.
19. Ziaieian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2016;13(6):368–78.
20. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. Card Fail Rev. 2017;03(01):7–11.
21. Capote L, Nyakundi R, Martinez B, Lympelopoulos A. Pathophysiology of Heart Failure. In: Pathophysiology and Pharmacotherapy of Cardiovascular Disease. Springer

International Publishing; 2015. p. 37–55.

22. Albuquerque D, Albuquerque F, Berwanger O, Guimarães H, Rocha R, Pereira S, et al. Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca - BREATHE: análise das hospitalizações e mortalidade global e regiões. *Arq Bras Cardiol.* 2015;107(3 supl. 1):3.
23. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):30–41.
24. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129–2200.
25. Gong FF, Jelinek M V., Castro JM, Collier JM, McGrady M, Boffa U, et al. Risk factors for incident heart failure with preserved or reduced ejection fraction, and valvular heart failure, in a community-based cohort. *Open Hear.* 2018;5(2):1–11.
26. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;3599–726.
27. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93(9):1137–46.
28. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: Lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12):1123–33.
29. Shah KS, Xu H, Matsouka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(20):2476–86.
30. Huusko J, Kurki S, Toppila I, Purmonen T, Lassenius M, Gullberg E, et al. Heart failure in Finland: clinical characteristics, mortality, and healthcare resource use. *ESC Hear Fail.* 2019;6(4):603–12.
31. Bytyçi I, Bajraktari G. Mortality in heart failure patients. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2015;15(1):63–8.
32. Scolari F, Biolo A. The Burden of Heart Failure in Brazil: Are we Providing Better Care or

- Just more Expensive Care? *Int J Cardiovasc Sci.* 2019;32(6):605–6.
33. Coelho R, Ramos S, Prata J, Bettencourt P, Ferreira A, Cerqueira-Gomes M. Heart failure and health related quality of life. *Clin Pract Epidemiol Ment Heal.* 2005;1:19.
 34. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128(16):240–327.
 35. Coniglio AC, Mentz RJ. Sleep Breathing Disorders in Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2020;16(1):45–51.
 36. Zarea Gavvani V, Kazemi Majd F, Nosratnejad S, Golmohammadi A, Sadeghi Bazargani H. The efficacy of written information intervention in reduction of hospital re-admission cost in patients with heart failure; a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2015;7(1):1–5.
 37. Ogah OS, Stewart S, Onwujekwe OE, Falase AO, Adebayo SO, Olunuga T, et al. Economic Burden of Heart Failure: Investigating Outpatient and Inpatient Costs in Abeokuta, Southwest Nigeria. *PLoS One.* 2014;9(11):e113032.
 38. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. The economic burden of heart conditions in Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(1):29–36.
 39. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174–212.
 40. Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(6):772–810.
 41. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. 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. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1574–85.
42. Farré N, Lupon J, Roig E, Gonzalez-Costello J, Vila J, Perez S, et al. Clinical characteristics, one-year change in ejection fraction and long-term outcomes in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: A multicentre prospective observational study in Catalonia (Spain). *BMJ Open.* 2017;7(12):1–9.
 43. Mesquita ET, Jorge AJL, Rabelo LM, Souza Jr. CV. Understanding Hospitalization in Patients with Heart Failure. *Int J Cardiovasc Sci.* 2016;30(1):81–90.
 44. Sax DR, Mark DG, Hsia RY, Tan TC, Tabada GH, Go AS. Short-Term Outcomes and Factors Associated with Adverse Events among Adults Discharged from the Emergency Department after Treatment for Acute Heart Failure. *Circ Hear Fail.* 2017;10(12):1–14.
 45. Novartis Biociências S.A. Entresto® (sacubitril valsartana sódica hidratada) [Bula]. 2021. p. 18.
 46. Geolab Indústria Farmacêutica S.A. Captopril [Bula]. Goiás; 2019. 14 p.
 47. Accord Farmacêutica Ltda. Succinato de metoprolol [Bula]. São Paulo; 2021. 16 p.
 48. CIMED Indústria de Medicamentos Ltda. Carvedilol [Bula]. São Paulo; 2021. 13 p.
 49. PHARLAB - Indústria Farmacêutica S.A. Digoxina [Bula]. Minas Gerais; 2021. 14 p.
 50. Germed Farmacêutica Ltda. Espironolactona [Bula]. São Paulo; 2021. 14 p.
 51. Hipolabor Farmacêutica Ltda. Maleato de enalapril [Bula]. São Paulo; 2019. 9 p.
 52. Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. Furosemida [Bula]. São Paulo; 2021. 10 p.
 53. Medquímica Indústria Farmacêutica Ltda. Hidroclorotiazida [Bula]. Minas Gerais; 2021. 11 p.
 54. Eurofarma Laboratórios S.A. Losartana potássica [Bula]. São Paulo; 2021. 15 p.
 55. Novartis Biociências S.A. Apresolina (cloridrato de hidralazina) [Bula]. São Paulo; 2021. 12 p.
 56. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: Potential mechanisms, clinical applications, and summary of

- clinical trials. *Circulation*. 2017;136(17):1643–58.
57. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: Results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526–34.
 58. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, Solomon SD, Mahaffey KW, De Zeeuw D, et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus: Results from the CANVAS program. *Circulation*. 2018;138(5):458–68.
 59. McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol*. 2021;37(4):531–46.
 60. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas ANVISA - Forxiga [Registro] [Internet]. 2013. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351330958201249/?nomeProduto=forxiga>
 61. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas ANVISA - Forxiga [Registro] [Internet]. 2017. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351012411201702/?nomeProduto=forxiga>
 62. AstraZeneca do Brasil Ltda. FORXIGA® dapagliflozina - [Bula]. 2021. p. 1–90.
 63. US Food and Drug administration (FDA). Farxiga® (dapagliflozin) - [Bula]. 2021. p. 1–52.
 64. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves new treatment for a type of heart failure [Internet]. 2020. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-type-heart-failure>
 65. European Medicines Agency (EMA). Forxiga (dapagliflozin) - Overview. 2021. p. 1–3.
 66. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.
 67. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized

trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.o Development Group. 2019. 68 p.

68. Berg DD, Jhund PS, Docherty KF, Murphy SA, Verma S, Inzucchi SE, et al. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin and Significance of Prior Heart Failure Hospitalization in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2021;6(5):499–507.
69. Docherty KF, Jhund PS, Claggett B, Ferreira JP, Bengtsson O, Inzucchi SE, et al. Extrapolating Long-term Event-Free and Overall Survival With Dapagliflozin in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2021;1–8.
70. Jhund PS, Ponikowski P, Docherty KF, Gasparyan SB, Böhm M, Chiang CE, et al. Dapagliflozin and Recurrent Heart Failure Hospitalizations in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: An Analysis of DAPA-HF. *Circulation.* 2021;1962–72.
71. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J.* 2020 Mar 28;[Epub ahead of print].
72. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial. *Circulation.* 2020;141(2):90–9.
73. Docherty KF, Curtain JP, Anand IS, Bengtsson O, Inzucchi SE, Køber L, et al. Effect of dapagliflozin on anaemia in DAPA-HF. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(4):617–28.
74. Butt JH, Nicolau JC, Verma S, Docherty KF, Petrie MC, Inzucchi SE, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin according to aetiology in heart failure with reduced ejection fraction: insights from the DAPA-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(4):601–13.
75. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, Petrie MC, Chiang CE, Tereshchenko S, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF. *Circulation.* 2020;141(2):100–11.
76. Yeoh SE, Dewan P, Jhund PS, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, et al. Patient Characteristics, Clinical Outcomes, and Effect of Dapagliflozin in Relation to Duration of Heart Failure: Is It Ever Too Late to Start a New Therapy? *Circ Hear Fail.* 2020;699–709.
77. Dewan P, Docherty KF, Bengtsson O, de Boer RA, Desai AS, Drozd J, et al. Effects of

- dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction and chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of DAPA-HF. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(4):632–43.
78. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, BÅhm M, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation.* 2021;298–309.
 79. Butt JH, Docherty KF, Petrie MC, Schou M, Kosiborod MN, O’Meara E, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Men and Women with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure Trial. *JAMA Cardiol.* 2021;6(6):678–89.
 80. Adamson C, Jhund PS, Docherty KF, Bělohávek J, Chiang C, Diez M, et al. Efficacy of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to body mass index. *Eur J Heart Fail.* 2021;68:1–11.
 81. Dewan P, Solomon SD, Jhund PS, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, et al. Efficacy and safety of sodium–glucose co-transporter 2 inhibition according to left ventricular ejection fraction in DAPA-HF. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(7):1247–58.
 82. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Bělohávek J, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients with Heart Failure with and without Diabetes. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;1–16.
 83. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J.* 2020 Mar;72:1–14.
 84. Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Demets DL, Inzucchi SE, Køber L, et al. Effect of dapagliflozin in dapa-hf according to background glucose-lowering therapy. *Diabetes Care.* 2020;43(11):2878–81.
 85. Jackson AM, Dewan P, Anand IS, Bělohávek J, Bengtsson O, De Boer RA, et al. Dapagliflozin and diuretic use in patients with heart failure and reduced ejection fraction in DAPA-HF. *Circulation.* 2020;1040–54.
 86. Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, Dewan P, Køber L, Kosiborod MN, et al. Effect of Dapagliflozin in Patients With HFrEF Treated With Sacubitril/Valsartan: The DAPA-HF

- Trial. *JACC Hear Fail.* 2020;8(10):811–8.
87. Shen L, Kristensen SL, Bengtsson O, Böhm M, de Boer RA, Docherty KF, et al. Dapagliflozin in HFrEF Patients Treated With Mineralocorticoid Receptor Antagonists: An Analysis of DAPA-HF. *JACC Hear Fail.* 2021;9(4):254–64.
 88. Serenelli M, Böhm M, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF). *Eur Heart J.* 2020;41(36):3402–18.
 89. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail.* 2019 May 21;21(5):665–75.
 90. Docherty KF, Jhund PS, Anand I, Bengtsson O, Böhm M, De Boer RA, et al. Effect of dapagliflozin on outpatient worsening of patients with heart failure and reduced ejection fraction: A prespecified analysis of DAPA-HF. *Circulation.* 2020;1623–32.
 91. Qin L, Young R, Darlington O, Song B, McEwan P. PCV17 Matching Adjusted Indirect Comparison between Dapa-HF and Paradigm-HF for the Treatment of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Value Heal.* 2020;23:S489.
 92. Køber L, Docherty K, Inzucchi SE, Jhund P, Kosiborod M, Langkilde AM, et al. Dapagliflozin Improves Outcomes Irrespective of Nt-Probnp Concentration in Patients With Hfref: an Analysis of the Dapa-Hf Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(11):675.
 93. Isaza N, Calvachi P, Raber I, Liu C-L, Bellows BK, Hernandez I, et al. Cost-effectiveness of Dapagliflozin for the Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA Netw Open.* 2021;4(7):e2114501.
 94. Parizo JT, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon JA, Khush KK, Spertus JA, Heidenreich PA, et al. Cost-effectiveness of Dapagliflozin for Treatment of Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2021;2.
 95. Krittayaphong R, Permsuwan U. Cost-utility analysis of add-on dapagliflozin treatment in heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2021;322:183–90.

96. McEwan P, Darlington O, McMurray JJV, Jhund PS, Docherty KF, Böhm M, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: a multinational health-economic analysis of DAPA-HF. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):2147–56.
97. Savira F, Wang BH, Kompa AR, Ademi Z, Owen AJ, Zoungas S, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin in chronic heart failure: an analysis from the Australian healthcare perspective. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;
98. Yao Y, Zhang R, An T, Zhao X, Zhang J. Cost-effectiveness of adding dapagliflozin to standard treatment for heart failure with reduced ejection fraction patients in China. *ESC Hear Fail.* 2020;7(6):3582–92.
99. Habib M. Cost-effectiveness of dapagliflozin in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction (pooled analysis from PARADIGM and DAPA HF trials). *Eur J Biomed Pharm Sci.* 2019;6(13):62–4.
100. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: Sacubitril/valsartana para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. 75 p.
101. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Teccnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
102. Habib M. Cost-effectiveness of dapagliflozin in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction (pooled analysis from PARADIGM and DAPA HF trials). *Eur J Biomed Pharm Sci.* 2020;6(13):62–4.
103. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábua completa de mortalidade de 2019 – Ambos os sexos. 2019;
104. Ministério da Saúde. (Brasil). Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) [Internet]. 2015. Available from: <http://svs.aims.gov.br/cgiae/sim/>
105. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da População [Internet]. 2018. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109->

projecao-da-populacao.html?=&t=o-que-e

106. McMurray JJV, Trueman D, Hancock E, Cowie MR, Briggs A, Taylor M, et al. Cost-effectiveness of sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Heart*. 2018;104(12):1006–13.
107. Beaudet A, Clegg J, Thuresson PO, Lloyd A, McEwan P. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. *Value Heal*. 2014;17(4):462–70.
108. Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(8):1523–34.
109. Peasgood T, Brennan A, Mansell P, Elliott J, Basarir H, Kruger J. The Impact of Diabetes-Related Complications on Preference-Based Measures of Health-Related Quality of Life in Adults with Type i Diabetes. *Med Decis Mak*. 2016;36(8):1020–33.
110. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2020. Available from: <https://bps.saude.gov.br/login.jsf>
111. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):436–539.
112. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). SIGTAP [Internet]. 2020. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
113. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). TABNET. 2019.
114. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Produto Interno Bruto - PIB [Internet]. 2021. Available from: <https://www.ibge.gov.br/explica/pib.php>
115. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: Ivabradina para o tratamento de insuficiência cardíaca crônica moderada a grave em indivíduos com frequência cardíaca ≥ 70 bpm e que toleram menos de 50% da dose alvo recomendada de agentes betabloqueadores. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. 57 p.

116. Stephen J. Greene, MD^{1, 2}; Javed Butler, MD, MPH, MBA³; John A. Spertus, MD M et al. Comparison of New York Heart Association Class and Patient-Reported Outcomes for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2021;6:522–31.
117. Tardin OMA, Pereira SB, Velloso MWM, Balieiro HM, Costa B, Alves TO, et al. Polimorfismo G894T da óxido nítrico-sintetase endotelial e o prognóstico na insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(4):352–8.
118. Khariton Y, Nassif ME, Thomas L, Fonarow GC, Mi X, DeVore AD, et al. Health Status Disparities by Sex, Race/Ethnicity, and Socioeconomic Status in Outpatients With Heart Failure. *JACC Hear Fail.* 2018 Jun;6(6):465–73.
119. Gustafsson I, Brendorp B, Seibæk M, Burchardt H, Hildebrandt P, Køber L, et al. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(5):771–7.
120. Silva EN, Galvão TF, Gomes M, Tolentino M. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. *Rev Panam Salud Pública.* 2014;35(3):219–27.
121. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, et al. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart Fail.* 2019 Nov 15;21(11):1402–11.
122. Inzucchi SE, Docherty KF, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, et al. Dapagliflozin and the incidence of type 2 diabetes in patients with heart failure and reduced ejection fraction: An exploratory analysis from DAPA-HF. *Diabetes Care.* 2021;44(2):586–94.
123. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347–57.
124. NICE Decision Support Unit. TSD 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. [Internet]. 2016. Available from: [http://www.nicedsu.org.uk/Populationadjusted-ICs-TSD\(3026862\).htm](http://www.nicedsu.org.uk/Populationadjusted-ICs-TSD(3026862).htm)
125. Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y, et al. Comparative Effectiveness Without Head-to-Head Trials. *Pharmacoeconomics.* 2010 Oct;28(10):935–

- 45.
126. Atkins MB, Tarhini A, Rael M, Gupte-Singh K, O'Brien E, Ritchings C, et al. Comparative efficacy of combination immunotherapy and targeted therapy in the treatment of BRAF-mutant advanced melanoma: a matching-adjusted indirect comparison. *Immunotherapy*. 2019 May;11(7):617–29.
127. EUCTR2009-015834-31-NL. A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction - PARADIGM-HF. <http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015834-31-NL>. 2009;

ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO

FORXIGA® E BULA DE FORXIGA®

(Documentos completos estão sendo enviados via email, junto às referências)

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - Seção 1

ISSN 1677-7042

Nº 142, segunda-feira, 27 de julho de 2020

1.0573.0595.008-7 24 Meses
7 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 500
1.0573.0595.009-5 24 Meses
4,5 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 15
1.0573.0595.010-9 24 Meses
4,5 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 38
1.0573.0595.011-7 24 Meses
4,5 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 60
1.0573.0595.012-5 24 Meses
4,5 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 500
1.0573.0595.013-3 24 Meses
8 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 15
1.0573.0595.014-1 24 Meses
8 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30
1.0573.0595.015-1 24 Meses
8 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 60
1.0573.0595.016-8 24 Meses
8 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 500
AFIPER FARMACEUTICA S/A EDMS2015000129
CLODRATO DE MIMSANTINA
ALDIS 25351.155801/2008-16 06/2027
20843 RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSÃO DE NOVO FABRICANTE DO FR 0983134/18-1
20957 RDC 73/2016 - NOVO - MUDANÇA MAIOR DE MÉTODO ANALÍTICO 0980134/18-5
20983 RDC 73/2016 - NOVO - MUDANÇA MAIOR DE EXCipientES PARA FORMAS FARMACÉUTICAS EM SOLUÇÃO 0990083/18-7
1.0118.0615.003-8 24 Meses
30 MG/ML SCL DR CT FR GOT VD AMB X 15 ML
1.0118.0615.003-4 24 Meses
30 MG/ML SCL DR CT FR GOT VD AMB X 30 ML
1.0118.0615.003-4 24 Meses
30 MG/ML SCL DR CT FR GOT VD AMB X 30 ML
Aprea Pharma Ltda 0767011000154
CLODRATO DE TAMINA + CLODRATO DE FRIODINA + DIACOSALAMINA
NEVIRA IM 25351.863735/2017-05 02/2025
30207 ESPECÍFICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS
3061128/20-2
1.5819.0002.003-1 24 Meses
50 + 50 + 2,5 MG/ML SCL INI IM CT 6 AMF VD AMB X 2 ML
1.5819.0002.003-8 24 Meses
50 + 50 + 2,5 MG/ML SCL INI IM CT 3 AMF VD AMB X 2 ML
1.5819.0002.003-6 24 Meses
50 + 50 + 2,5 MG/ML SCL INI IM CT 1 AMF VD AMB X 2 ML
1.5819.0002.004-4 24 Meses
50 + 50 + 2,5 MG/ML SCL INI IM CT 2 AMF VD AMB X 2 ML
1.5819.0002.005-3 24 Meses
50 + 50 + 2,5 MG/ML SCL INI IM CT 6 AMF VD AMB X 2 ML + 6 SBH
1.5819.0002.006-0 24 Meses
50 + 50 + 2,5 MG/ML SCL INI IM CT 3 AMF VD AMB X 2 ML + 3 SBH
1.5819.0002.007-9 24 Meses
50 + 50 + 2,5 MG/ML SCL INI IM CT 1 AMF VD AMB X 2 ML + 1 SBH
1.5819.0002.008-7 24 Meses
50 + 50 + 2,5 MG/ML SCL INI IM CT 2 AMF VD AMB X 2 ML + 2 SBH
ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA 80318707000100
Aparagêutica
FORXIGA 25351.002411/2017-02 07/2028
11213 RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSÃO DE NOVA INDICAÇÃO TERAPEÚTICA 3190202/18-3
1.1618.0259.005-6 16 Meses
3 MG COM REV CT BL AL AL X 7
1.1618.0259.005-8 16 Meses
3 MG COM REV CT BL AL AL X 14
1.1618.0259.005-2 16 Meses
30 MG COM REV CT BL AL AL X 7
1.1618.0259.006-0 16 Meses
3 MG COM REV CT BL AL AL X 30
1.1618.0259.005-9 16 Meses
30 MG COM REV CT BL AL AL X 14
1.1618.0259.006-7 16 Meses
30 MG COM REV CT BL AL AL X 30
DUMALIMARE
SAPHIR 25351.112555/2017-08 12/2027
30384 PRODUTO BIOLÓGICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODO ANALÍTICO
201330 COM 344 IM CONHECENDO DOGAL BROTANTE A 3000/007 DE 02/2019/02

15 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X T
1.9618.0002.016-1 24 Meses
30 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 7
1.9618.0002.017-8 24 Meses
25 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X T
COSMIO INDUSTRIA DE COSMÉTICOS E MEDICAMENTOS S.A. 61082438000307
PARACETAMOL + FOSFATO DE CODEÍNA HEMIHIDRATADO
PRATCO 25351.060723/2015-28 07/2030
30490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONIA 0129760/15-1
1151 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 0024004/15-4 - 25351.015383/2015-031
1.7817.0886.003-6 24 Meses
500,0 + 7,5 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 12
1.7817.0886.003-4 24 Meses
500,0 + 7,5 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 24
1.7817.0886.003-2 24 Meses
500,0 + 7,5 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PCTE TRANS X 12
1.7817.0886.004-0 24 Meses
500,0 + 7,5 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PCTE TRANS X 24
1.7817.0886.005-0 24 Meses
500,0 + 30,0 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 12
1.7817.0886.006-7 24 Meses
500,0 + 30,0 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 24
1.7817.0886.007-5 24 Meses
500,0 + 30,0 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PCTE TRANS X 12
1.7817.0886.008-3 24 Meses
500,0 + 30,0 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PCTE TRANS X 24
FUNDATO DE MOMETASONA MONOHIDRATADO
ANOMAL 25351.308448/2010-70 07/2030
30490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONIA 1778886/20-2
1151 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 032992/18-8 - 25351.307801/2018-821
1.7817.0887.003-1 24 Meses
50 MCC SUS SPR NAS CT FR SPR PLAS PEAD OPC X 60 ACONDAMENTOS
1.7817.0887.002-1 24 Meses
50 MCC SUS SPR NAS CT FR SPR PLAS PEAD OPC X 120 ACONDAMENTOS
CRISTALIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÉUTICOS LTDA. 64738671000351
ARIPPRAZOL
SINBAR 25351.214520/2018-06 07/2030
520 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR 2083545/16-1
1.0298.0530.003-9 24 Meses
30 MG COM CT BL AL AL X 10
1.0298.0530.003-7 24 Meses
30 MG COM CT BL AL AL X 30
1.0298.0530.003-5 24 Meses
30 MG COM CT BL AL AL X 500
1.0298.0530.004-3 24 Meses
35 MG COM CT BL AL AL X 10
1.0298.0530.005-1 24 Meses
35 MG COM CT BL AL AL X 30
1.0298.0530.006-1 24 Meses
35 MG COM CT BL AL AL X 500
1.0298.0530.007-8 24 Meses
30 MG COM CT BL AL AL X 10
1.0298.0530.008-6 24 Meses
30 MG COM CT BL AL AL X 30
1.0298.0530.009-4 24 Meses
30 MG COM CT BL AL AL X 500
1.0298.0530.010-2 24 Meses
30 MG COM CT BL AL AL X 10
1.0298.0530.011-0 24 Meses
30 MG COM CT BL AL AL X 30
1.0298.0530.011-6 24 Meses
30 MG COM CT BL AL AL X 500
1.0298.0530.012-4 24 Meses
30 MG COM CT BL AL AL X 500
REALUNDRATO DE SÓDIO
LUNAR 25351.032176/2018-01 07/2030
1577 ESPECÍFICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO 2062364/18-7
1.0298.0529.001-3 24 Meses
1 MG/ML SCL DFT CT FR PLAS OPC GOT X 5ML
1.0298.0529.002-1 24 Meses
1 MG/ML SCL DFT CT FR PLAS OPC GOT X 10ML
1.0298.0529.003-1 24 Meses
2 MG/ML SCL DFT CT FR PLAS OPC GOT X 5ML
1.0298.0529.004-8 24 Meses
2 MG/ML SCL DFT CT FR PLAS OPC GOT X 10ML

SALUD INDUSTRIA FARMACUTICA LTDA
155 - GENERICO - Registro de Medicamento
25351.60493/2019-55 1897715/20-4 332551/1-9

UNIAO QUIMICA FARMACUTICA NACIONAL S/A
2885 - SMELAN - Solicitação de Correção de Dados no Bole
25350.02154/99-61 1731123/20-3 1033463/20-7

VDLPHARMA DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS HOSPITALARES E FARMACUTICOS LTDA

155 - GENERICO - Registro de Medicamento
25351.414584/2018-85 5063632/20-7 0560177/18-2

RESOLUÇÃO-RE Nº 2.622, DE 23 DE JULHO DE 2020

O Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 130, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regulamento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 30 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Publicar o cancelamento de registro de medicamento similar, genérico e novo, sob o nº de expediente constante do anexo desta Resolução, nos termos do art. 51 da Lei nº 9.784 de 1999.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

GUSTAVO MENDES LIMA SANTOS

ANEXO

RAZÃO SOCIAL CNPJ
MARCA COMERCIAL Nº PROCESSO EXPEDIENTE CANCELAMENTO S.M.

SPARMA INDUSTRIA FARMACUTICA LTDA - 08.111.006/0001-49
clonado de Resoludina 25351.958473/2014-18 3010904/20-1 1048101290384
5048101390418 1048101390412
1558404390001 1558404390006 1558404390004 1558404390002

BLAU FARMACUTICA S.A. - 58.439.838/0001-80
NOVAGUIN 25000.019318/99-82 2170007/20-5 1383700170014 1163700170057
1383700170065
ANFICONE 25000.019317/99-12 2170014/20-1 1383700190023 1163700290013

BRANFARMA INDUSTRIA QUIMICA E FARMACUTICA S.A. - 05.161.088/0001-10
omeprazol 25351.622464/2010-38 2078111/20-3 1558404190013 1558404190023
1558404190031 1558404190048 1558404190056 1558404190064 1558404190072
1558404190080 1558404190086 1558404190091

CIEMO INDUSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA - 02.814.467/0001-07
clonado de Resoludina 25351.749127/2013-72 2018800/20-1 1408102030281
5438102030411 1408102030438
FENAXONE 25351.749124/2013-95 2011102/20-4 1408102140380 1408102140412
1438102140439

CRISTALIA PRODUTOS QUIMICOS FARMACUTICOS LTDA - 44.734.671/0001-51
CLOPAM 25000.014157/96-01 2277833/20-1 1029801890024 1029801890040
1029801890032 1029801890039

EMS S/A - 57.507.378/0003-83
clonado de nafazolina 25351.197988/1004-09 2210997/20-8 1023507180040
MARNINEF 25351.310660/2015-31 2124586/20-7 1023515660027

GERMED FARMACUTICA LTDA - 45.862.062/0001-65
clonado de nafazolina 25351.343027/2017-84 2324511/20-5 1058309600322

GUREBIT PRODUTOS FARMACUTICOS LTDA - 42.186.405/0003-43
OCTAFEM 25351.023468/100-81 2208181/20-1 1408102180123 1408102180242
1498000160050

PARALAS INDUSTRIA FARMACUTICA S.A. - 02.501.287/0001-02
clonado de propiridol 25351.568762/2007-34 2037043/20-1 1410700650030
1410700650049

RESOLUÇÃO-RE Nº 2.622, DE 23 DE JULHO DE 2020

O Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 130, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regulamento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 30 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Publicar o cancelamento de registro de medicamento similar, genérico e novo, sob o nº de expediente constante do anexo desta Resolução, nos termos do art. 51 da Lei nº 9.784 de 1999.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

GUSTAVO MENDES LIMA SANTOS

ANEXO

RAZÃO SOCIAL CNPJ
Nº PROCESSO EXPEDIENTE CANCELAMENTO MARCA COMERCIAL S.M.

25351.484100/2009-38 2063050/20-1 SUVIVA 175600070
EUROFARMA LABORATORIOS S.A. - 61.180.006/0001-82
25251.050136/2003-82 2023502/20-8 ibuprofen 100400038
GUREBIT IMAGEM DO BRASIL LTDA - 30.153.811/0001-83
25351.009952/00-88 2106360/20-9 OPTAMARK 133980005
LIBER FARMACUTICA LTDA - 63.230.214/0001-75
25000.000146/90 2078831/20-2 FLUCIDAL 100300012
MERCK S/A - 18.066.312/0001-84
25351.301620/2018-50 2167915/20-1 arpiprazol 100890417
MYLAN LABORATORIOS LTDA - 11.843.006/0003-22
25251.329607/2011-89 2039750/20-0 MENDES.FIN 188300008
NOVARTIS BIOCINCAS S.A - 56.094.502/0001-30
25351.000480/00-59 2027790/20-7 STAREX 100680153
SANDIZ DO BRASIL INDUSTRIA FARMACUTICA LTDA - 63.286.647/0001-16
25251.181264/2009-71 2086920/20-8 hidrogenotartarato de rivastigmina 100470489
SANDI MEDLEY FARMACUTICA LTDA - 30.588.595/0010-92
25351.897890/2014-45 2013510/20-0 diclofenato de sódio 183260043
ZODIAC PRODUTOS FARMACUTICOS S/A - 55.980.684/0001-27
25000.030047/94-15 2007730/20-6 DINCODOCEL 172140041

RESOLUÇÃO-RE Nº 2.624, DE 23 DE JULHO DE 2020

O Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 130, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regulamento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 30 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Deferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme anexo.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

GUSTAVO MENDES LIMA SANTOS

ANEXO

NOME DA EMPRESA CNPJ
PRINCIPAL(S) ATIVO(S)
NOME DO MEDICAMENTO NUMERO DO PROCESSO VENCIMENTO DO REGISTRO
ASSUNTO DA PETIÇÃO EXPEDIENTE
NUMERO DE REGISTRO VALIDADE
APRESENTAÇÃO DO PRODUTO
PRINCIPAL(S) ATIVO(S)
ACCORD FARMACUTICA LTDA 0417169700040E
licença de domínio 25351.188525/2018-27 07/2020
155 GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO 0285421/18-1
1.5537.0088.001-1 24 Meses
120 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC/PV/PVDC TRANS X 14
1.5537.0088.002-8 24 Meses
120 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC/PV/PVDC TRANS X 28
1.5537.0088.003-6 24 Meses
120 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC/PV/PVDC TRANS X 56
1.5537.0088.004-4 24 Meses
120 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC/PV/PVDC TRANS X 112
1.5537.0088.005-2 24 Meses
240 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC/PV/PVDC TRANS X 14
1.5537.0088.006-0 24 Meses
240 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC/PV/PVDC TRANS X 28
1.5537.0088.007-9 24 Meses
240 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC/PV/PVDC TRANS X 56
1.5537.0088.008-7 24 Meses
240 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC/PV/PVDC TRANS X 112
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A 00059463002982
DRUSTATE 25351.546106/2014-17 07/2020
155 GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO 0760336/14-3
1.0573.0748.001-0 24 Meses
120 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 14
1.0573.0748.002-0 24 Meses
120 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 28
1.0573.0748.003-7 24 Meses
120 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 56
1.0573.0748.004-5 24 Meses
120 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 112
1.0573.0748.005-3 24 Meses
120 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 40
1.0573.0748.006-1 24 Meses
120 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 84
1.0573.0748.007-1 24 Meses

A bula de dapagliflozina pode ser acessada pelo ícone abaixo e também será enviada como anexo.



bula_dapagliflozina .pdf

ANEXO 2. PREÇO – FORXIGA®

PRINCÍPIO ATIVO	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	PF 18% AL	PMVG 18%	PMVG 18% AL
DAPAGLIFLOZINA	FORXIGA	10 MG COM REV CT BL AL AL X 30	136,52	107,13	107,13
DAPAGLIFLOZINA	FORXIGA	5 MG COM REV CT BL AL AL X 30	68,26	53,56	53,56
DAPAGLIFLOZINA	FORXIGA	10 MG COM REV CT BL AL AL X 14	63,70	49,99	49,99
DAPAGLIFLOZINA	FORXIGA	10 MG COM REV CT BL AL AL X 30	136,54	107,14	107,14

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Para a avaliação do ECR foi utilizada a ferramenta RoB 2.0. (67) que, conforme apresentado na Figura 28, analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo (*low risk*), alto (*high risk*) ou incerto (*some concerns*), não havendo um escore numérico derivado.

Assim, considerou-se que o estudo DAPA-HF (3) risco de viés global baixo para todos os desfechos avaliados.

<u>Study ID</u>	<u>Experimental</u>	<u>Comparator</u>	<u>Outcome</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>		
DAPA-HF	dapagliflozina + terapia de background	terapia de background + placebo	Desfecho composto de piora da IC ou morte por causa cardiovascular	+	+	+	+	+	+	+	Low risk
DAPA-HF	dapagliflozina + terapia de background	terapia de background + placebo	Desfecho composto de hospitalização por IC ou morte cardiovascular	+	+	+	+	+	+	!	Some concerns
DAPA-HF	dapagliflozina + terapia de background	terapia de background + placebo	Número total de hospitalizações por IC e de mortes cardiovasculares	+	+	+	+	+	+	-	High risk
DAPA-HF	dapagliflozina + terapia de background	terapia de background + placebo	Sintomas	+	+	+	+	+	+		
DAPA-HF	dapagliflozina + terapia de background	terapia de background + placebo	Desfecho composto de piora da função renal	+	+	+	+	+	+		
DAPA-HF	dapagliflozina + terapia de background	terapia de background + placebo	Morte por todas as causas	+	+	+	+	+	+		
DAPA-HF	dapagliflozina + terapia de background	terapia de background + placebo	Segurança	+	+	+	+	+	+		

D1	Randomisation process
D2	Deviations from the intended interventions
D3	Missing outcome data
D4	Measurement of the outcome
D5	Selection of the reported result

Figura 28. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*. RoB2 Development Group, 2019. (67)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

Formulário de avaliação de qualidade de estudos de avaliações econômicas.

	Isaza, 2021 (93)	Parizo, 2021 (94)	Krittayaphong, 2020 (95)
a. Delineamento do estudo			
1. A pergunta do estudo foi feita de forma adequada, clara e passível de ser respondida?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
2. A população-alvo do estudo foi descrita de forma clara?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
3. As principais alternativas foram incluídas no estudo, bem como foi fornecida uma descrição abrangente das alternativas analisadas?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
4. O horizonte temporal do modelo foi longo o suficiente para refletir as principais diferenças - de custo e de desfecho em saúde - entre as estratégias analisadas?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
5. A perspectiva do estudo foi informada?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
6. O estudo analisa tanto custos quanto desfechos em saúde?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
7. O tipo de avaliação econômica foi informado?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
b. Mensuração dos desfechos em saúde e dos custos			
Desfechos em saúde			
8. As medidas de desfecho em saúde foram descritas de forma clara e são pertinentes à pergunta do estudo?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
9. As fontes das estimativas dos desfechos em saúde foram descritas e justificadas e estão em consonância com a população alvo?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro

10. Foram utilizados métodos e suposições para extrapolar resultados de curto prazo em resultados finais (de médio ou longo prazos), sendo eles descritos e justificados?	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável	() Sim () Não (x) Não está claro () Não aplicável	() Sim () Não (x) Não está claro () Não aplicável
11. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de ensaio clínico, o protocolo de pesquisa reflete o que ocorreria regularmente na prática clínica?	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável
12. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de revisão sistemática, a qualidade da evidência foi informada?	() Sim () Não () Não está claro (x) Não aplicável	() Sim () Não () Não está claro (x) Não aplicável	() Sim () Não () Não está claro (x) Não aplicável
13. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de estudos observacionais ou de suposições, o uso dessas informações deveu-se pela ausência de evidência de melhor qualidade?	() Sim () Não (x) Não está claro () Não aplicável	() Sim () Não (x) Não está claro () Não aplicável	() Sim () Não (x) Não está claro () Não aplicável
Custos			
14. Os custos foram descritos de forma clara?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
15. A mensuração dos custos está de acordo com a perspectiva adotada no estudo?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
16. O método adotado para apuração dos custos foi descrito e adequado?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
17. Houve informação sobre a moeda e o período em que os custos foram coletados?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
18. Se os custos foram coletados em diferentes períodos, houve ajuste pela inflação?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
19. Custos e desfechos futuros foram ajustados pela mesma taxa de desconto, e esta foi adequada?	() Sim () Não (x) Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável

	() Não aplicável	() Não aplicável	
c. Análise e interpretação dos resultados			
Modelo analítico			
20. Foi utilizado um modelo analítico e este é adequado aos objetivos propostos no estudo?	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável	(x) Sim () Não () Não () Não está claro () Não aplicável
21. Os estados de saúde representados no modelo analítico refletem o processo biológico da doença e as consequências do uso das tecnologias em investigação?	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável
22. A incerteza metodológica foi contornada?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
23. A incerteza estrutural foi contornada?	() Sim () Não (x) Não está claro	() Sim () Não (x) Não está claro	() Sim () Não (x) Não está claro
24. A incerteza quanto à heterogeneidade foi contornada?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
25. A incerteza quanto aos parâmetros foi contornada?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
Resultados			
26. A apresentação dos resultados do estudo foi baseada em algum tipo de razão entre custos e desfechos em saúde?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
27. A discussão dos resultados do estudo foi ampla o suficiente, incluindo os principais aspectos relevantes aos pacientes e ao tomador de decisão?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
28. Houve informação sobre a consistência interna do modelo?	() Sim (x) Não () Não está claro	() Sim (x) Não () Não está claro	() Sim (x) Não () Não está claro
29. Houve informação sobre a consistência externa do modelo?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro

d. Informações gerais

30. A fonte de financiamento do estudo foi descrita de forma adequada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro
31. Os autores declararam seus potenciais conflitos de interesse?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
32. O estudo foi aprovado por alguma instituição habilitada em ética em pesquisa?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro

Fonte: Silva *et al.*, 2014. (120)**Formulário de avaliação de qualidade de estudos de avaliações econômicas.**

	McEwan, 2020 (96)	Savira, 2020 (97)	Yao, 2020 (98)	Habib, 2019 (99)
e. Delineamento do estudo				
33. A pergunta do estudo foi feita de forma adequada, clara e passível de ser respondida?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
34. A população-alvo do estudo foi descrita de forma clara?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
35. As principais alternativas foram incluídas no estudo, bem como foi fornecida uma descrição abrangente das alternativas analisadas?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
36. O horizonte temporal do modelo foi longo o suficiente para refletir as principais diferenças - de custo e de desfecho em saúde - entre as estratégias analisadas?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
37. A perspectiva do estudo foi informada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
38. O estudo analisa tanto custos quanto desfechos em saúde?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro

39. O tipo de avaliação econômica foi informado?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
--	--	--	--	--

f. Mensuração dos desfechos em saúde e dos custos

Desfechos em saúde				
40. As medidas de desfecho em saúde foram descritas de forma clara e são pertinentes à pergunta do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
41. As fontes das estimativas dos desfechos em saúde foram descritas e justificadas e estão em consonância com a população alvo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
42. Foram utilizados métodos e suposições para extrapolar resultados de curto prazo em resultados finais (de médio ou longo prazos), sendo eles descritos e justificados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável
43. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de ensaio clínico, o protocolo de pesquisa reflete o que ocorreria regularmente na prática clínica?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável
44. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de revisão sistemática, a qualidade da evidência foi informada?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input checked="" type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input checked="" type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input checked="" type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input checked="" type="checkbox"/> Não aplicável
45. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de estudos observacionais ou de suposições, o uso dessas informações deveu-se pela ausência de evidência de melhor qualidade?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável
Custos				
46. Os custos foram descritos de forma clara?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
47. A mensuração dos custos está de acordo com a perspectiva adotada no estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro

48. O método adotado para apuração dos custos foi descrito e adequado?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
49. Houve informação sobre a moeda e o período em que os custos foram coletados?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
50. Se os custos foram coletados em diferentes períodos, houve ajuste pela inflação?	() Sim () Não (x) Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	() Sim () Não (x) Não está claro
51. Custos e desfechos futuros foram ajustados pela mesma taxa de desconto, e esta foi adequada?	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável	() Sim () Não (x) Não está claro () Não aplicável

g. Análise e interpretação dos resultados

Modelo analítico

52. Foi utilizado um modelo analítico e este é adequado aos objetivos propostos no estudo?	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável
53. Os estados de saúde representados no modelo analítico refletem o processo biológico da doença e as consequências do uso das tecnologias em investigação?	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável
54. A incerteza metodológica foi contornada?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
55. A incerteza estrutural foi contornada?	() Sim () Não (x) Não está claro	() Sim () Não (x) Não está claro	() Sim () Não (x) Não está claro	() Sim () Não (x) Não está claro
56. A incerteza quanto à heterogeneidade foi contornada?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	() Sim (x) Não () Não está claro	() Sim () Não (x) Não está claro
57. A incerteza quanto aos parâmetros foi contornada?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro

Resultados

58. A apresentação dos resultados do estudo foi baseada em algum tipo de razão entre custos e desfechos em saúde?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
59. A discussão dos resultados do estudo foi ampla o suficiente, incluindo os principais aspectos relevantes aos pacientes e ao tomador de decisão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
60. Houve informação sobre a consistência interna do modelo?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
61. Houve informação sobre a consistência externa do modelo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
h. Informações gerais				
62. A fonte de financiamento do estudo foi descrita de forma adequada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
63. Os autores declararam seus potenciais conflitos de interesse?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
64. O estudo foi aprovado por alguma instituição habilitada em ética em pesquisa?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro

Fonte: Silva *et al.*, 2014. (120)

ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
EFICÁCIA E SEGURANÇA			
1. McMurray <i>et al.</i>	2019	(121)	Descreve apenas as características de <i>baseline</i> dos pacientes incluídos no estudo.
2. Inzucchi <i>et al.</i>	2020	(122)	Desfechos relacionados ao diabetes <i>mellitus</i> apenas.
3. Qin <i>et al.</i>	2020	(91)	Mídia não recomendada (resumo) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (66)
4. Wiviott <i>et al.</i>	2020	(123)	População não está de acordo com a PICO.
5. Kober <i>et al.</i>	2020	(92)	Mídia não recomendada (resumo) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (66)

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment							
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certainty
Desfecho composto de piora da IC ou morte por causa cardiovascular							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Desfecho composto de hospitalização por IC ou morte cardiovascular							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Número total de hospitalizações por IC e de mortes cardiovasculares							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Sintomas							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Desfecho composto de piora da função renal							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Morte por todas as causas							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Segurança							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA

ANEXO 7. MICROCUSTEIO

EVENTOS

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA ESTÁVEL (ciclo anual)

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 08/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	3	R\$ 4,11	R\$ 12,33	SIGTAP 08/2021	02.02.02.038-0
Ureia	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 08/2021	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 08/2021	02.02.01.031-7
Sódio	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 08/2021	02.02.01.063-5
Potássio	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 08/2021	02.02.01.060-0
TAP	100%	3	R\$ 2,73	R\$ 8,19	SIGTAP 08/2021	02.02.02.014-2
PTT	100%	3	R\$ 5,77	R\$ 17,31	SIGTAP 08/2021	02.02.02.013-4
Coagulograma	100%	3	R\$ 2,73	R\$ 8,19	SIGTAP 08/2021	02.02.02.002-9
BNP e NT-PROBNP	50%	1	R\$ 27,00	R\$ 13,50	CONASS 03/04/2020	02.02.03.128-4
Radiografia de tórax	20%	1	R\$ 9,50	R\$ 1,90	SIGTAP 08/2021	02.04.03.015-3
ECG de esforço	20%	1	R\$ 30,00	R\$ 6,00	SIGTAP 08/2021	02.11.02.006-0
ECG	100%	4	R\$ 5,15	R\$ 20,60	SIGTAP 08/2021	02.11.01.003-6
Eocardiograma	100%	2	R\$ 39,94	R\$ 79,88	SIGTAP 08/2021	02.05.01.003-2
Cintilografia do miocárdio	30%	1	R\$ 383,07	R\$ 114,92	SIGTAP 08/2021	02.08.01.003-3
AAS	100%	365	R\$ 0,45	R\$ 162,72	BPS 08/2021	BR0337678
Re-hospitalização	30%	1	R\$ 1.784,41	R\$ 535,32	TABNET, 2021	03.03.06.021-2
TOTAL				R\$ 1.033,06		

HOSPITALIZAÇÃO POR INSUFICIÊNCIA CARDÍACA (custo por evento)

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalização	100%	1	R\$ 1.784,41	R\$ 1.784,41	TABNET, 2021	03.03.06.021-2
Colocação de marcapasso	10%	1	R\$ 7.073,37	R\$ 707,34	TABNET, 2021	04.06.01.067-6
Marca-passo	10%	1	R\$ 4.324,34	R\$ 432,43	SIGTAP 08/2021	07.02.04.042-8
TOTAL				R\$ 2.924,18		

MORTE POR CAUSA CARDIOVASCULAR

	Quantidade	Custo total	Custo médio	Fonte
Óbito por causa cardiovascular	22.806	R\$ 94.042.570,31	R\$ 4.123,59	Tabwin, 2019 (CID: I20 - Angina Pectoris; I21 - Infarto Agudo do Miocárdio;

EVENTOS ADVERSOS RENAIIS

Insuficiência renal aguda (manejo agudo)

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Tratamento hospitalar da insuficiê	100%	1	R\$ 2.402,50	R\$ 2.402,50	TABNET 2021	03.05.02.004-8
Consulta com especialista	100%	4	R\$ 10,00	R\$ 40,00	SIGTAP 08/2021	03.01.01.007-2
Hemograma completo	100%	4	R\$ 4,11	R\$ 16,44	SIGTAP 08/2021	02.02.02.038-0
Glicose	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 08/2021	02.02.01.047-3
Ureia	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 08/2021	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 08/2021	02.02.01.031-7
Ácido Úrico	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 08/2021	02.02.01.012-0
Clearance de Creatinina	100%	4	R\$ 3,52	R\$ 14,08	SIGTAP 08/2021	02.02.05.002-5
Proteínas totais	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 08/2021	02.02.01.062-7
Sódio	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 08/2021	02.02.01.063-5
Potássio	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 08/2021	02.02.01.060-0
Cálcio	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 08/2021	02.02.01.021-0
Magnésio	100%	4	R\$ 2,01	R\$ 8,04	SIGTAP 08/2021	02.02.01.056-2
Fósforo	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 08/2021	02.02.01.043-0
USG vias urinárias	100%	2	R\$ 24,40	R\$ 48,80	SIGTAP 08/2021	02.05.02.005-4
TOTAL				R\$ 2.596,46		

CUSTO DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE COM DM
FOLLOW-UP
Custo anual

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 08/2021	03.01.01.007-2
Consulta com oftalmologista	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 08/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	3	R\$ 4,11	R\$ 12,33	SIGTAP 08/2021	02.02.02.038-0
Glicemia de jejum	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 08/2021	02.02.01.047-3
Teste oral de tolerância à glicose	100%	1	R\$ 6,55	R\$ 6,55	SIGTAP 08/2021	02.02.01.075-9
Hemoglobina glicada	100%	3	R\$ 7,86	R\$ 23,58	SIGTAP 08/2021	02.02.01.050-3
Colesterol total	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 08/2021	02.02.01.029-5
HDL	100%	3	R\$ 3,51	R\$ 10,53	SIGTAP 08/2021	02.02.01.027-9
LDL	100%	3	R\$ 3,51	R\$ 10,53	SIGTAP 08/2021	02.02.01.028-7
Triglicerídeos	100%	3	R\$ 3,51	R\$ 10,53	SIGTAP 08/2021	02.02.01.067-8
Creatinina	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 08/2021	02.02.01.031-7
EAS	100%	3	R\$ 3,70	R\$ 11,10	SIGTAP 08/2021	02.02.05.001-7
TOTAL				R\$ 141,80		

CUSTO DO ATENDIMENTO NA EMERGÊNCIA
Urgent heart failure visit

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Emergency (A&E)	100%	1	R\$ 12,47	R\$ 12,47	SIGTAP 08/2021	03.01.01.007-2

Hipoglicemia grave

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Ida à emergência	100%	1	R\$ 12,47	R\$ 12,47	SIGTAP 08/2021	03.01.06.002-9
Hospitalização	50%	1	R\$ 634,29	R\$ 317,15	TABNET, 2018	03.03.03.003-8
Consulta médica	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 08/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP 08/2021	02.02.02.038-0
Glicose	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 08/2021	02.02.01.047-3
Glicose 50% IV	100%	4	R\$ 0,23	R\$ 0,91	BPS 09/2019	BR0267541
TOTAL				R\$ 346,48		

Fratura de colo de fêmur

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Artroplastia total primária cimentada	100%	1	R\$ 3.827,62	R\$ 3.827,62	TABNET, 2018	04.08.04.008-4
Componente acetabular de polietileno	100%	1	R\$ 282,87	R\$ 282,87	SIGTAP 08/2021	07.02.03.009-0
Componente cefalico p/ artroplastia	100%	1	R\$ 463,48	R\$ 463,48	SIGTAP 08/2021	07.02.03.013-9
Componente femoral cimentado	100%	1	R\$ 1.008,00	R\$ 1.008,00	SIGTAP 08/2021	07.02.03.016-3
Centralizador para componente femoral	100%	1	R\$ 104,44	R\$ 104,44	SIGTAP 08/2021	07.02.03.007-4
Cimento s/ antibiótico	100%	1	R\$ 60,59	R\$ 60,59	SIGTAP 08/2021	07.02.03.138-0
Restritor de cimento femoral/umeral	100%	1	R\$ 28,80	R\$ 28,80	SIGTAP 08/2021	07.02.03.125-9
Fio de Kirchner	100%	2	R\$ 13,00	R\$ 26,00	SIGTAP 08/2021	07.02.03.134-8
TOTAL				R\$ 5.801,80		

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Amputação de membros inferiores	100%	1	R\$ 2.152,46	R\$ 2.152,46	TABNET, 2018	04.08.05.001-2
Prótese exoesquelética MMII	100%	1	R\$ 2.990,00	R\$ 2.990,00	SIGTAP 08/2021	07.01.02.038-5
Atendimento fisioterapêutico em ambulatório	100%	48	R\$ 6,35	R\$ 304,80	SIGTAP 08/2021	03.02.05.001-9
Muleta	100%	1	R\$ 79,95	R\$ 79,95	SIGTAP 08/2021	07.01.01.013-4
Cadeira de rodas	30%	1	R\$ 571,90	R\$ 171,57	SIGTAP 08/2021	07.01.01.002-9
TOTAL				R\$ 5.698,78		

Cetoacidose

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalização	100%	1	R\$ 634,29	R\$ 634,29	TABNET, 2018	03.03.03.003-8
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 08/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 08/2021	02.02.02.038-0
Glicose	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 08/2021	02.02.01.047-3
VHS	100%	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	SIGTAP 08/2021	02.02.02.015-0
Proteína C reativa	100%	2	R\$ 2,83	R\$ 5,66	SIGTAP 08/2021	02.02.03.020-2
Dosagem de sódio	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 08/2021	02.02.01.063-5
Dosagem de potássio	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 08/2021	02.02.01.060-0
Creatinina	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 08/2021	02.02.01.031-7
Ureia	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 08/2021	02.02.01.069-4
TOTAL				R\$ 692,13		

ANEXO 8. METODOLOGIA DA MAIC COMPARANDO SACUBITRIL/VALSARTANA COM DAPAGLIFLOZINA

Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) for DAPA-HF vs. PARADIGM-HF

Comparative efficacy of dapagliflozin as adjunctive therapy *versus* sacubitril/valsartan as adjunctive therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction for use in health economic evaluation

Study Methodology

February 2020

Objectives

The objective of this project was to evaluate the findings of a full MAIC comparing the investigational treatment arms of the DAPA-HF and PARADIGM-HF trials across potential treatment combinations (n=4) and trial endpoints (n=6).

Treatment combinations for comparison

The following treatment regimens were compared:

- Dapagliflozin in combination with an ACEi as part of SoC *versus* sacubitril/valsartan in combination with SoC
- Dapagliflozin in combination with an ARB as part of SoC *versus* sacubitril/valsartan in combination with SoC
- Dapagliflozin in combination with an ACEi or an ARB as part of SoC *versus* sacubitril/valsartan in combination with SoC
- Dapagliflozin in combination with sacubitril/valsartan as part of SoC *versus* sacubitril/valsartan in combination with SoC

Endpoints for comparison

The following study endpoints were selected for comparison:

- Time to the earliest of death due to cardiovascular causes or first hospitalisation due to worsening heart failure (HHF)
- Time to death due to cardiovascular causes
- Time to first hospitalisation due to worsening heart failure
- Time to death due to any cause (ACM)
- Incidence during study of adverse events (AEs)
- Incidence during study of serious adverse events (SAEs)

Methods

Scrutiny of evidence informing the comparison

In order to inform the comparisons described above, comparative effectiveness evidence was required, comparing the outcomes in the various dapagliflozin combination treatment subgroups to outcomes experienced by patients receiving sacubitril/valsartan adjunctive therapy.

Direct head-to-head data informing this comparison in a randomised controlled trial (RCT) is not available. Within the DAPA-HF trial, a small number of placebo-randomised patients were intended to be treated with sacubitril/valsartan as part of standard of care, but this was due to the observational presence of sacubitril/valsartan in their treatment at *baseline*, which was not discontinued. Without randomisation to sacubitril/valsartan, this data is assumed to be confounded, whereby the treatment decision is made on the basis of outcome-prognostic covariates, rendering the population incomparable to the DAPA-HF dapagliflozin arm treatment combination subgroups which contain patients not in receipt of sacubitril/valsartan.

In place of directly measured head-to-head comparative outcomes, the treatment regimens were compared indirectly, with outcomes measured in separate RCTs. To compensate for any differences in treatment-effect modifying patient characteristics between the trials, the method of matching-adjusted indirect comparison (MAIC) was used.

MAICs have been widely adopted to estimate comparative efficacy in the absence of an anchor, and the NICE Decision Support Unit (DSU) has recently provided guidelines regarding the robustness and transparency of this method (124).

Prior to performing an indirect treatment comparison, the compatibility of the data sources was scrutinised. The following features of the studies informing the comparison were described:

- Study design
- Inclusion and exclusion criteria
- Compatibility of outcomes

- Similarity of treatment effect modifiers
- Ability to form a network

Subsequent to this, matching adjustment was used to remove potential biasing imbalances between the trial populations.

Matching-adjusted indirect comparison

A MAIC was performed to reweight individual patient data in the index trial (DAPA-HF) in order to indirectly compare the outcomes in the DAPA-HF dapagliflozin plus standard of care arm to those experienced in the PARADIGM-HF sacubitril/valsartan plus background standard of care arm. This method, as described by Signorovitch *et al.* (125) and in accordance with the NICE DSU technical support document (124), involves reweighting of individual patient data in the intervention trial, ensuring that the weighted *baseline* characteristic summary statistics match the comparator cohort. Patient-level outcomes are similarly weighted by these values and provide an estimate of the outcomes that would have been observed should patients, equivalent to those in the comparator trial, have been randomised to the arms of the index trial.

Purpose of MAIC

In forming a comparison of treatments, one typically needs to know the outcomes between two different treatments (treatment “A” and an alternative treatment “B”) experienced by the same population. For many clinical problems, replication of the same population is impossible; should the same patients be used, the passage of time may have led to irreversible changes in their disease status, prognosis, or tolerance of treatment. Therefore, in most clinical trials, only one of these outcomes is observable, with the other being an unobservable counterfactual. By using randomised controlled trials, it is possible to approximate this counterfactual by observing outcomes in a very similar population who have been assigned the alternative treatment. Through the process of randomisation, outcome- and treatment response- affecting differences in the patient samples are minimised, as is the bias in the comparison.

Indirect treatment comparison is the comparison of the effects of treatments (e.g. “B” and “C”) in differing populations, where population samples have been taken separately in time, space (e.g. different centres), or from a different population (e.g. differing inclusion/exclusion criteria). Such a comparison may take place between single arms of differing clinical trials by direct comparison of

outcomes, in which case the comparison is “unanchored”. This form of comparison is the most subject to bias, as the outcomes may be confounded by effects of four different types (in the following, “untreated” can refer to any *baseline* state of treatment, against the outcomes of which all other treatments could hypothetically be measured):

- The populations may be measurably different in ways that affect the outcome in the absence of treatment
- The populations may differ in ways that are not measured that affect the outcome in the absence of treatment
- The populations may be measurably different in ways that affect the difference in the outcome when treated *versus* when untreated
- The populations may differ in ways that are not measured that affect the difference in the outcome when treated *versus* when untreated

The observed outcomes in each of the two arms are subject to the sum of all four of these effects, and therefore if the populations differ, the outcomes will be affected differently in the two trials, biasing a comparison.

The standard method of reducing this potential bias is to “anchor” the comparison. If direct evidence (e.g. an RCT) exists on the difference in outcomes between patients receiving treatment “A” and “B”, and direct evidence exists on the difference in outcomes between patients receiving treatment “A” and “C”, then “A” may be used as an anchor to form a network and facilitate comparison between “B” and “C”. This is traditional network meta-analysis (NMA) and assumes that the treatment effect of any pair of therapies can commute to any population in the network. Thus, two sources of confounding remain for NMA:

- The populations may be measurably different in ways that affect the difference in outcome when treated *versus* untreated
- The populations may differ in ways that are not measured that affect the difference in the outcome when treated *versus* untreated

Population-adjusted methods can be used to decrease measurable differences between populations; absolute outcomes can be predicted in the same population for comparison (an unanchored comparison) or treatment effects *versus* a common treatment can be predicted in the same population for comparison (an anchored comparison).

Where individual patient-level data (IPD) is available for both studies, propensity score matching may be used to form two cohorts of patients, where each patient is matched to a patient in the opposite study that is similar in terms of the variables that may affect the patient’s outcome, or the effect of treatment in that patient, or both.

Where IPD is only available for one study (the “index” study), other methods of population adjustment may be used, such as simulated treatment cohorts (STC) or matching-adjustment. STCs rely on correctly specified regression models in the index study and are inefficient if one needs to compare multiple outcomes. MAIC is a complementary technique that allows multiple outcomes to be estimated using only a single set of weights derived for the IPD.

The purpose of MAIC is to remove any observed sources of bias in the comparison of treatments whose effects have been observed in heterogenous population samples. It can be performed in an anchored or unanchored scenario. In the unanchored scenario, differences in all measured variables that affect the outcome or the effect of the treatment on the outcome (treatment effect modifiers [TEMs]) must be adjusted for. In the anchored scenario, as it is only the relative effect of the treatment that must commute across the network, only the TEMs require adjustment.

Following matching adjustment of the data, sources of bias remain for an unanchored comparison. These include:

- Populations may differ in ways that are not measured which affect the outcome in the absence of treatment
- Populations may differ in ways that are not measured which affect the difference in the outcome when treated *versus* when untreated

For an anchored comparison, only a single source of bias may remain:

- Populations may differ in ways that are not measured which affect the difference in the outcome when treated *versus* untreated

An illustrative summary of the differences between anchored and unanchored comparison is shown in Figure 1.

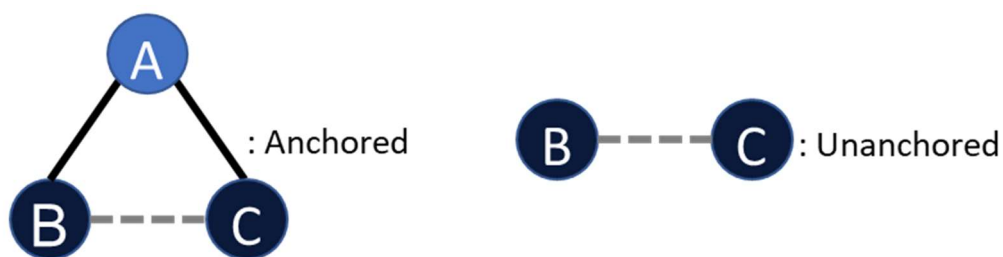


Figure 1: Schematic diagram of anchored *versus* unanchored comparisons, showing associations between different treatment arms. Solid edges indicate direct observation of comparison (e.g. by RCT); dashed edges indicate indirect comparison.

The MAIC process

The stages of MAIC applied for the present analysis are outlined in Figure 2. In brief, they are as follows:

- Exclude from the index study any patients who are not present in the comparator study, and from the anchor (control) arm, exclude patients not intended to receive the anchoring therapy. For the investigational arm, exclude patients who could not have received the anchor therapy
- Form a series of weights using the method of moments such that each of the matched aggregate measures in the comparator trial is equalled by the weighted aggregate measure in the index trial
- Apply these weights to the outcomes in the index study
- Compute these outcomes via the anchor to estimate treatment effect on each outcome of B *versus* C in the population of the comparator study

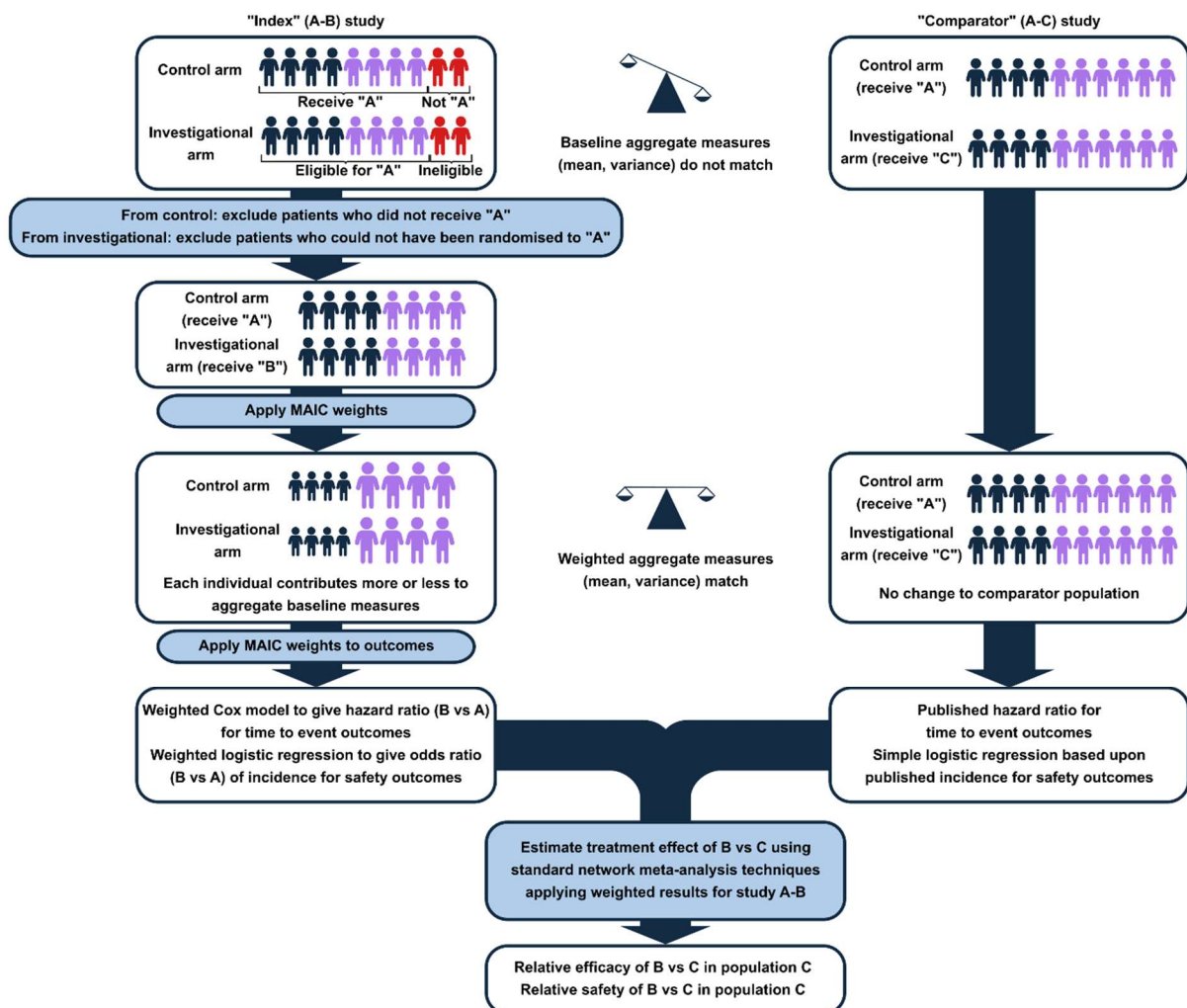


Figure2: The MAIC process (after Atkins *et al.*, 2017(126))

The method of moments derivation of the patient weights proceeds as follows. A logistic propensity score model is fitted such that *baseline* characteristics which are TEMs (or prognostic of outcomes in the case of unanchored comparisons), when weighted by the odds of entering the comparator trial, are matched to the summary statistics of the patient characteristics of the comparator trial. For anchored comparisons, the DSU guidance strictly states that all TEMs be included as covariates; however, they also concede that “the choice of variables to be matched/weighted on should be carefully considered; including too many variables will reduce the effective sample size, negatively affecting the precision of the estimate”. Too many covariates (particularly those resulting in small numbers of participants for each value) can lead to extreme weights (very large or very small) which can distort results. Therefore, a pragmatic approach must be taken.

The log odds model, and consequent patient weights, were derived independently for each arm subpopulation in DAPA-HF, matching to the aggregate *baseline* characteristics of the PARADIGM-DF enalapril population. The DSU guidance gives formulae for simultaneous adjustment of both arms of the index trial, but this is inappropriate since it may result in residual differences of treatment effect modifiers in the weighted IPD between the investigational and control arm.

It is standard practice to minimise differences between prognostic and treatment effect modifiers in the comparator trial, in accordance, it is good practice to apply this method for the index trial. Matching both index arms to the characteristics of the population receiving the anchoring therapy in the comparator trial (rather than investigator to investigator and comparator to comparator) further supports to minimise these differences. Differences in treatment between the index and comparator trials may also affect the magnitude of treatment effect modification in each trial upon a matched but unbalanced (intervention to control) population. To reduce such discrepancies, attempting to mimic observed imbalance in the comparator trial is unreliable and biased, instead, key differences between the arms are adjusted for in the comparator trial and all potentially biasing differences between the arms are adjusted for at patient level, as part of MAIC, in the index trial.

Using the same statistical methods as for unadjusted data, summary statistics are then derived as described in Equation 1.

$$\hat{x} = \frac{\sum_i w_i x_i}{\sum_i w_i}$$

Where \hat{x} is the estimate of the success ratio, w_i is the weighting of individual i , and x_i is the outcome (success = 1, failure = 0) for the individual.

Equation 1. Estimation of outcome over reweighted patient level data

By using this methodology, estimates which inform differences in treatment effect between the reference and comparator studies, represent a population which mostly reflects the comparator cohort. Commuting the treatment effect *versus* the anchoring therapy to the comparator study, the treatment effect between the two investigational arms is calculated.

Robust confidence intervals of the treatment effects were calculated in the presence of the derived weights. For the time to event models, this was achieved using the “robust” option of the coxPH function. For the binary logistic models, the vcovHC function from the “R” package “sandwich” was used to calculate the heteroskedasticity-consistent covariance matrix. Variances in treatment effects *versus* the anchoring treatment arm were assumed independent between studies for the purpose of commutation. Confidence intervals were calculated assuming asymptotic normality of the log hazard ratio for time to event outcomes and log odds ratio for safety outcomes.

Uncertainty in these results increased as weights are concentrated on fewer subjects. A measure of “effective sample size” was used to represent the effective number of subjects remaining in the study, calculated using Equation 2.

$$n_{effective} = \frac{(\sum w)^2}{\sum w^2}$$

Where $\sum w^2$ is the sum of the square of the weights across all patients in the reference study.

Equation 2. Calculation of effective sample size

Where appropriate to presentation, weights were scaled such that they summed to the effective study size, i.e. a weight of “1” indicates that the outcome has approximately the same influence on the outcome and variance of outcome as a single patient in a study of the effective study size. Histograms of these weights were drawn and inspected to determine if weights were unduly concentrated in relatively few patients. The concentration of weights in patients with scaled weight above 4 (i.e. patients whose observations counted more than four times higher than a single effective patient) was reported to assist in this discussion.

Identification of covariates

Potential matching variables were determined in a scoping exercise, with reference to the availability of aggregate data from PARADIGM-HF. They were as follows (values at *baseline*):

- Age (years)
- Sex (Male/Female)
- Race (White, Black, Asian, Other)
- Region (Europe*, North America, Latin America**, Asia Pacific)
- SBP (mmHg)
- Heart rate (BPM)
- BMI (kg/m²)
- Serum creatinine (mg/dl)
- Ischemic cardiomyopathy (present/absent)
- Left ventricular ejection fraction (LVEF) (%)
- NT-proBNP (pg/ml)
- New York Heart Association (NYHA) class (<III, III, IV)
- History of hypertension (present/absent)
- History of diabetes (present/absent)
- History of atrial fibrillation (present/absent)
- History of previous HHF (present/absent)
- History of previous MI (present/absent)
- History of previous stroke (present/absent)

*Within PARADIGM-HF, Western and Eastern Europe regions were combined and also included South Africa, Israel and Turkey.

** Within DAPA-HF, "South America", a subset of the countries sampled in PARADIGM-HF, were matched to "Latin America".

As indicated in the previous section, MAIC adjustment for differences in the aggregate *baseline* covariates results in a decrease in effective sample size, increasing the variance of the treatment effect estimates. For covariates that do not correlate with the treatment effect, adjustment does not affect bias and so should be avoided to prevent unnecessary inflation of variance.

The relevant TEMs adjusted for in the index data are those that modify the treatment effect of the index investigative *versus* the index control arm. TEMs may also exist for the comparator investigative *versus* the comparator control arm, which may be imbalanced between the trials; however, by definition, if the variables are not TEMs in the index trial, they will not bias the estimate of the effect of the index trial investigative therapy *versus* the anchoring control therapy, and it is this adjusted value which is commuted to the comparator trial. Similarly, if there are externally known or strongly suspected TEMs of the treatment effect between the index investigative and control arms, in the absence of conditional correlation in the IPD of the index trial, then adjustment for differences in these covariates shall necessarily not unbiased the observed treatment effect and will increase its variance.

Appropriate matching variables for the current analysis were determined by a combination of elicitation of expert opinion, in forming the potential matching variables, and selection of these variables based upon observation of conditional correlation between variables and treatment effects in the intent-to-treat population of DAPA-HF. The latter was determined by forward linear model selection for each of the endpoints, as detailed below.

Selection of covariates

In order to determine a parsimonious set of variables that correlated with treatment effect in DAPA-HF, (generalised) linear models were selected by a process of forward stepwise selection.

- For time to event outcomes, Cox proportional hazards models were regressed
- For safety outcomes, binomial logistic models were regressed

The set of candidate variables for the linear predictor of these models included the complete set of covariates, treatment arm (dapagliflozin or placebo) and all first-order interactions between covariates, including treatment arm.

- For covariates with aggregate mean data available from PARADIGM-HF, the untransformed *baseline* measurement was used for regression.
- For covariates with aggregate median data available from PARADIGM-HF, patients in DAPA-HF were assigned an indicator "1" if their *baseline* measurement was less than or equal to this median value, and "0" if their *baseline* measurement was greater than this value.
- For dichotomous categorical variables, 1/0 indicator variables were assigned in the IPD according to the presence of characteristic in the patient.
- For polytomous categorical variables, factor levels were assigned which were one-hot encoded during regression.

By the hierarchical principal, when any interaction term was tested for inclusion, its components were also included as independent terms.

Models were assessed for predictive accuracy by 10-fold cross-validation upon the full DAPA-HF IPD. Starting from an unconditional (intercept-only) model, terms were introduced singly (with the above exception for interaction terms). This allowed the model with the highest predictive accuracy to be selected. If this had higher predictive accuracy than the previous selected model, then the included terms were removed from the potential set and this model formed the reference for the next selection, with the addition of further covariates. If not, then the previously selected model was chosen as the most parsimonious set of outcomes predictors and searching was stopped. The treatment interaction terms from this model were then used to select the covariates that would be

used to form the matching weights for indirect comparison. These models were also used in an exercise to determine the expected bias reduction by matching the covariates.

Three adjustment sets were determined:

- 1) **Primary** – A single set combining all treatment effect modifying covariates in all selected models.
- 2) **Outcome-specific** – for each outcome, weights would be calculated independently using those variables that appeared as treatment effect modifiers in the selected generalised linear model for that outcome.
- 3) **All** – All variables considered for selection.

The primary adjustment set was chosen to achieve consistency between outcomes at the expense of variance of estimation. As detailed in the previous section, if a covariate did not sufficiently correlate with a treatment effect and was omitted from selection, then it would not be expected to have a biasing effect on the adjusted result, only an increase in uncertainty around the result.

Outcome-specific weighting was performed as a sensitivity analysis to demonstrate the effect of those covariates most conditionally correlated with the individual treatment effect. Since different matching sets and thus different weights were applied for each outcome, inconsistencies between outcomes in the same analysis was expected, particularly for composite outcomes *versus* their constituent parts.

Finally, “All” adjustment set weighting was performed to demonstrate the accumulated effect of all potential treatment effect modifiers, should sample size allow for it, at the expense of the greatest possible effective sample size reduction and consequent increase in variance on treatment effect estimation.

For the purpose of matching, observed-cases proportions were used in the PARADIGM-HF data where missing data was reported (i.e. NYHA class at *baseline*).

Evidence of bias reduction

The NICE DSU technical support document recommends that “quantitative evidence must be presented that population adjustment would have a material impact on relative effect estimates due to the removal of substantial bias”. In this study, the magnitude of expected bias reduction in the treatment effect was demonstrated by multiplying treatment interaction coefficients by the difference in mean covariates between the studies. However, this information was not used for further determination of adjustment sets, as selected covariates would have already demonstrated themselves to be TEMs in DAPA-HF.

If there was no substantial imbalance, and thus little material bias reduction from matching for this variable, there would also not be a large increase in variance as relatively little adjustment would have taken place for the imbalance.

Contrarywise, if adjustment for other covariates resulted in an increase in imbalance on this covariate due to correlations within the IPD, the biasing influence of this covariate would increase. Therefore, such covariates remained in the adjustment set, to ensure that balance was maintained after matching adjustment.

General statistical considerations

All calculations were performed on an x64-based PC running Windows 10 Pro (v1909), within the Microsoft R Open statistical environment version 3.5.1 as provided by the Microsoft R Application Network. Relevant external statistical packages used were:

- sandwich v2.4-0 (<https://CRAN.R-project.org/package=sandwich>)
- survival v2.42-6 (R base)

Trial design of DAPA-HF and PARADIGM-HF

Table 1: Relevant inclusion criteria of DAPA-HF and PARADIGM-HF

Relevant Inclusion Criteria	
DAPA-HF (3)	PARADIGM-HF (127)
Male or female, aged ≥ 18 years at the time of consent	Outpatients ≥ 18 years of age, male or female.
Established documented diagnosis of symptomatic HFrEF (NYHA functional class II-IV)	Patients with a diagnosis of CHF NYHA class II-IV and reduced ejection fraction
HFrEF optimally treated with pharmacological and/or device therapy, treatment stable ≥ 1 month prior to enrolment	On an ACEi or an ARB at a stable dose of at least enalapril 10mg/d or equivalent for at least 4 weeks before Visit 1
Most recent LVEF measurement $\leq 40\%$ and within 12 months prior to enrolment	Most recent LVEF measurement $\leq 40\%$ and within 6 months prior to enrolment (amended to $\leq 35\%$ on December 15, 2010)
NT-proBNP ≥ 600 pg/ml (or if hospitalised for heart failure within the previous 12 months, NT-proBNP ≥ 400 pg/ml) at enrolment (Visit 1)	NT-proBNP ≥ 600 pg/ml (or if hospitalised for heart failure within the previous 12 months, NT-proBNP ≥ 400 pg/ml) at enrolment (Visit 1)

Relevant Inclusion Criteria	
DAPA-HF (3)	PARADIGM-HF (127)
<p>Patients should receive background standard of care for HFrEF. Therapy should have been individually optimised before visit 1 and include (unless contraindicated or not tolerated):</p> <ul style="list-style-type: none"> • an ACE inhibitor, or ARB, or sacubitril/valsartan <p>and</p> <ul style="list-style-type: none"> • a beta-blocker <p>and</p> <ul style="list-style-type: none"> • if considered appropriate by the patient's treating physician; a mineralcorticoid receptor antagonist (MRA) 	<p>(As above) On an ACEi or an ARB at a stable dose of at least enalapril 10mg/d or equivalent for at least 4 weeks before Visit 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • For this protocol doses of other ACEIs considered to be equivalent to enalapril 10 mg/d include captopril 100 mg/d, cilazapril 2.5 mg/d, fosinopril 20 mg/d, lisinopril 10 mg/d, moexipril 7.5 mg/d, perindopril 4 mg/d, quinapril 20 mg/d, ramipril 5 mg/d, trandolapril 2 mg/d, and zofenopril 30 mg/d. • For this protocol doses of ARBs considered to be equivalent to enalapril 10 mg/d include candesartan 16 mg/d, eprosartan 400 mg/d, irbesartan 150 mg/d, losartan 50 mg/d, olmesartan 10 mg/d, telmisartan 40 mg/d, and valsartan 160 mg/d. <p>Patients must be treated with a β-blocker unless contraindicated or not tolerated, at a stable dose for at least 4 weeks prior to Visit 1</p>

Table 2 Relevant exclusion criteria of DAPA-HF and PARADIGM-HF

Relevant Exclusion Criteria	
DAPA-HF (3)	PARADIGM-HF (127)
<ul style="list-style-type: none"> Receiving therapy with an SGLT2 inhibitor within 8 weeks prior to enrolment or previous intolerance of an SGLT2 inhibitor Participation in another clinical study with an IP during the last month prior to enrolment 	<ul style="list-style-type: none"> Use of other investigational drugs at the time of enrolment, or within 30 days or 5 half-lives of enrolment, whichever is longer History of hypersensitivity or allergy to any of the study drugs, drugs of similar chemical classes, ACEis, ARBs, or NEP inhibitors as well as known or suspected contraindications to the study drugs Previous history of intolerance to recommended target doses of ACEis or ARBs Requirement of treatment with both ACEis and ARBs
	Known history of angioedema
Type 1 diabetes mellitus (T1DM)	
Symptomatic hypotension or systolic BP <95 mmHg on 2 consecutive measurements	Symptomatic hypotension and/or a SBP < 100mmHg at Visit 1 (screening) or < 95mmHg at Visit 3 (end of enalapril run-in) or at Visit 5 (randomisation)
Current acute decompensated HF or hospitalisation due to decompensated HF <4 weeks prior to enrolment	Current acute decompensated HF (exacerbation of chronic HF manifested by signs and symptoms that may require intravenous therapy)
<ul style="list-style-type: none"> MI, unstable angina, stroke or transient ischaemic attack (TIA) within 12 weeks prior to enrolment Coronary revascularisation (percutaneous coronary intervention [PCI] or coronary artery bypass grafting [CABG]) or valvular repair/replacement within 12 weeks prior to enrolment or planned to undergo any of these operations after randomisation Implantation of a cardiac CRT within 12 weeks prior to enrolment or intent to implant a CRT device Previous cardiac transplantation or implantation of a ventricular assistance device (VAD) or similar device, or implantation expected after randomisation 	<ul style="list-style-type: none"> Acute coronary syndrome, stroke, transient ischaemic attack, cardiac, carotid or other major CV surgery, percutaneous coronary intervention (PCI) or carotid angioplasty within the 3 months prior to Visit 1 Coronary or carotid artery disease likely to require surgical or percutaneous intervention within the 6 months after Visit 1 Implantation of a cardiac resynchronisation therapy device (CRTD) within 3 months prior Visit 1 or intent to implant a CRTD History of heart transplant or on a transplant list or with left ventricular assistance device (LVAD)
HF due to restrictive cardiomyopathy, active myocarditis, constrictive pericarditis, hypertrophic (obstructive) cardiomyopathy or uncorrected primary valvular disease	<ul style="list-style-type: none"> History of severe pulmonary disease Diagnosis of peripartum or chemotherapy induced cardiomyopathy within the 12 months prior to Visit 1

Relevant Exclusion Criteria	
DAPA-HF (3)	PARADIGM-HF (127)
	<ul style="list-style-type: none"> • Presence of haemodynamically significant mitral and/or aortic valve disease, except mitral regurgitation secondary to left ventricular dilation • Presence of other haemodynamically significant obstructive lesions of left ventricular outflow tract, including aortic and sub-aortic stenosis • Documented untreated ventricular arrhythmia with syncopal episodes within the 3 months prior to Visit 1
Symptomatic bradycardia or second- or third-degree heart block without a pacemaker	Symptomatic bradycardia or second- or third-degree heart block without a pacemaker
Any condition outside the CV and renal disease area, such as but not limited to malignancy, with a life expectancy of less than 2 years based on investigator's clinical judgement	Presence of any other disease with a life expectancy of < 5 years
Active malignancy requiring treatment at the time of visit 1 (with the exception of successfully treated basal cell or treated squamous cell carcinoma)	
Hepatic impairment aspartate transaminase [AST] or alanine transaminase [ALT] >3x the upper limit of normal [ULN]; or total bilirubin >2x ULN at time of enrolment)	Evidence of hepatic disease as determined by any one of the following: AST or ALT values exceeding 2 x ULN at Visit 1, history of hepatic encephalopathy, history of esophageal varices, or history of portacaval shunt
Severe (eGFR <30 mL/min/1.73 m ² by CKD-EPI), unstable or rapidly progressing renal disease at the time of randomisation	Estimated GFR < 30 mL/min/1.73m ² as measured by the simplified MDRD formula at Visit 1 (screening), Visit 3 (end of enalapril run-in), or Visit 5 (end of LCZ696 run-in and randomisation) or > 25% decline in eGFR between Visit 1 and Visit 3 or between Visit 1 and Visit 5 (This decline modified to >35% on December 15, 2010)
Women of child-bearing potential (i.e., those who are not chemically or surgically sterilised or who are not post-menopausal) who are not willing to use a medically accepted method of contraception that is considered reliable in the judgment of the investigator OR women who have a positive pregnancy test at enrolment or randomization OR women who are breast-feeding	<ul style="list-style-type: none"> • Pregnant or nursing (lactating) women, where pregnancy is defined as the state of a female after conception and until the termination of gestation, confirmed by a positive hCG laboratory test (> 5 mIU/mL) • Women of child-bearing potential, defined as all women physiologically capable of becoming pregnant, including women whose career, lifestyle, or sexual orientation precludes intercourse with a male partner and women whose partners have been sterilized by vasectomy or other means, UNLESS they are using two birth control methods. The two methods can be a double barrier method (if accepted by the local

Relevant Exclusion Criteria	
DAPA-HF (3)	PARADIGM-HF (127)
	regulatory authority and ethics committee) or a barrier method plus a hormonal method
	Serum potassium > 5.2 mmol/L at Visit 1 (screening) or > 5.4 mmol/L at Visit 3 or Visit 5 (randomisation)
	Any surgical or medical condition which might significantly alter the absorption, distribution, metabolism, or excretion of study drugs, including but not limited to any of the following: <ul style="list-style-type: none"> • History of active inflammatory bowel disease during the 12 months before Visit 1. • Current duodenal or gastric ulcers during the 3 months prior to Visit 1 • Evidence of hepatic disease (as above) • Active treatment with cholestyramine or colestipol resins

Table 3: Locations of participating centres in DAPA-HF and PARADIGM-HF

Centre locations	
DAPA-HF (3)	PARADIGM-HF (127)
South America	Latin America
Argentina	Argentina
Brazil	Brazil
	Chile
	Colombia
	Dominican Republic
	Ecuador
	Guatemala
	Mexico
	Panama
	Peru
	Venezuela
North America	North America
Canada	Canada
USA	USA
Europe	Western Europe
	Belgium
Denmark	Denmark
	Finland
	France
Germany	Germany
Great Britain	Great Britain
	Iceland
	Italy
Netherlands	Netherlands

Centre locations	
DAPA-HF (3)	PARADIGM-HF (127)
	Portugal
	South Africa
	Spain
Sweden	Sweden
	Eastern Europe
Bulgaria	Bulgaria
Czech Republic	Czech Republic
	Estonia
Hungary	Hungary
	Latvia
	Lithuania
Poland	Poland
	Romania
Russia	Russia
Slovakia	Slovakia
	Turkey
Asia/Pacific	Asia/Pacific
China	China
	Hong Kong
India	India
	Israel
Japan	
	South Korea
	Malaysia
	Philippines
	Singapore

Centre locations	
DAPA-HF (3)	PARADIGM-HF (127)
	Thailand
Taiwan	Taiwan
Vietnam	

ANEXO 9. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Descrição ou título do projeto/estudo/parecer/atividade a ser considerado (a):

Posição:

- Autor (a) principal
- Coautor (a)
- Orientador (a)/Supervisor (a)
- Parecerista *Ad hoc*
- Outros: _____

Considerando o assunto em epígrafe, sua posição e os seus últimos cinco anos, responda as questões:

Sim **Não**

1. Você já aceitou de uma instituição, que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente, algum dos benefícios abaixo?

- a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de sua pesquisa
- b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividade de ensino
- c) Financiamento para redução de artigos ou editoriais
- d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área
- e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe
- f) Algum outro benefício financeiro

2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada?

3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, *royalties*)?

4. Você já atuou como perito judicial?

5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade?

- a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos

b) Organização governamental ou não-governamental

c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro

d) Partido político

e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho

f) Outro grupo de interesse

6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico?

7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados?

8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?

9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou parcialidade?

10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima?