

Relatório de **recomendação**

Nº 734

M E D I C A M E N T O

Junho/2022

Dapagliflozina para o tratamento adicional de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (FEVE \leq 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

2022 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Análise crítica

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – NATSHCFMRP-USP

Andrea Queiróz Ungari

Altacílio Aparecido Nunes

Antonio Pazin Filho

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Laís Lessa Neiva Pantuzza – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Daniel da Silva Pereira Curado – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos

Priscila Gebrim Louly

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados abaixo, que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem metanálise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-Científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Algoritmo diagnóstico na suspeita clínica de insuficiência cardíaca.	15
Figura 2 - Fluxograma do tratamento medicamentoso da IC com fração de ejeção reduzida.	17
Figura 3 - Algoritmo de tratamento de IC com fração de ejeção reduzida.	18
Figura 4 - Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.	22
Figura 5 - Estrutura do modelo da avaliação econômica.	36
Figura 6 - Diagrama de custo-efetividade comparando-se daplagliflozina vs. tratamento padrão, demonstrando simulações referentes à análise de sensibilidade probabilística.	41
Figura 7 - Curva de aceitabilidade com demonstração da curva de “disposição a pagar”, considerando 3 PIBs per capita....	42
Figura 8 - Gráfico de tornado relativo à análise de sensibilidade univariada da avaliação de custo-utilidade.	42
Figura 9 - Análise de sensibilidade univariada – cenário 1.	49
Figura 10 - Análise de sensibilidade univariada – cenário 2.	49
Figura 11 - Análise de sensibilidade univariada – cenário 3.	50
Figura 12 - Análise de sensibilidade univariada recalculada.	63
Figura 13 - Frequência de outros medicamentos para insuficiência cardíaca com os quais os participantes da CP nº 13/2022 informaram ter experiência.	66
Figura 14 - Mapa temático da análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião na Consulta Pública nº 13/2022 - Dapagliflozina para o tratamento adicional 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.	67

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios de Boston para classificação da probabilidade de desenvolver IC.	12
Quadro 2 - Critérios de Framingham para diagnóstico de IC.	13
Quadro 3 - Definição de insuficiência cardíaca, de acordo com a fração de ejeção de ventrículo esquerdo.	14
Quadro 4 - Classificação funcional pela New York Heart Association (NYHA).	14
Quadro 5 - Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	19
Quadro 6 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	20
Quadro 7 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e desfechos) elaborada pelo demandante.	20
Quadro 8 - Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante e os incluídos pela Secretaria-Executiva da Conitec.	22
Quadro 9 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	34
Quadro 10 - Medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com IC com fração de ejeção reduzida.	51
Quadro 11 - Trechos ilustrativos de contribuições de experiência e opinião sobre resultados positivos e facilidades e resultados negativos e dificuldades relacionadas ao uso de dapagliflozina para o tratamento adicional de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão.	65
Quadro 12 - Trechos ilustrativos de contribuições de experiência e opinião sobre resultados negativos e dificuldades relacionadas ao uso de dapagliflozina para o tratamento adicional de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão.	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Desfechos cardiovasculares primários e secundários e eventos adversos de interesse. McMurray et al., 2019 ²¹ . 24	24
Tabela 2 - Resumo das principais características dos estudos incluídos - subanálises. Berg et al., 2021 ²² ; Docherty et al., 2021 ²³ ; Jhund et al., 2021 ²⁴ ; Docherty et al., 2020 ²⁵ ; Kosiborod et al., 2020 ²⁶	25
Tabela 3 - Resumo das principais características dos estudos incluídos - subanálises. Martinez et al., 2020 ²⁹ ; Petrie et al., 2020 ³⁶ ; Docherty et al., 2020 ³⁷ ; Dewan et al., 2020 ³⁵	27
Tabela 4 - Resumo das principais características dos estudos incluídos. Adamson et al., 2021 ³⁴ ; Butt et al., 2021 ²⁸ ; Butt et al., 2021 ³³ ; Docherty et al., 2020 ³⁸	29
Tabela 5 - Resumo das principais características dos estudos incluídos. Jackson et al., 2020 ³⁹ ; Jhund et al., 2021 ³² ; Serenelli 30	30
Tabela 6 – Resumo das principais características dos estudos incluídos. Shen et al., 2021 ⁴¹ ; Solomon et al., 2020 ⁴⁰ ; Yeoh et	



<i>al.</i> , 2021 ³⁰	31
Tabela 7 – Avaliação da qualidade da evidência pelo GRADE, considerando-se o estudo de McMurray et al., 2019 ²¹	33
Tabela 8 – Probabilidades de transição anual, considerando-se dapagliflozina + padrão de tratamento vs. padrão de tratamento (dados diretos do estudo DAPA-HF).	36
Tabela 9 – Valores de utilidades, conforme quartis KCCQ-TSS e desiutilidades aplicadas, segundo comorbidades e eventos adversos.	38
Tabela 10 – Posologias e custos dos tratamentos da IC.	38
Tabela 11 – Percentuais e o valor anual para o padrão de tratamento e o tratamento com sacubitril-valsartana aplicados na análise econômica.....	39
Tabela 12 – Custos anuais para os respectivos estados de saúde considerados na análise de custo-utilidade.	39
Tabela 13 – Custo total de eventos adversos utilizados na análise econômica.	40
Tabela 14 – Resultados da análise de custo-utilidade no cenário de dapagliflozina + padrão de tratamento vs padrão de tratamento.....	40
Tabela 15 – Resultados da análise de custo-minimização comparando dapagliflozina + terapia padrão <i>versus</i> 41	41
Tabela 16 – Funil de pacientes elegíveis à intensificação do tratamento com sacubitril/valsartana.	43
Tabela 17 – População total elegível à dapagliflozina + tratamento padrão.	44
Tabela 18 – Apresentação dos três cenários de <i>market share</i> em pacientes não elegíveis a sacubitril/valsartana para a adoção de dapagliflozina + padrão de tratamento.....	45
Tabela 19 – Resultados da análise de impacto orçamentário (em R\$) – cenário 1.....	46
Tabela 20 – Resultados da análise de impacto orçamentário (em R\$) – cenário 2.....	47
Tabela 21 – Resultados da análise de impacto orçamentário (em R\$) – cenário 3.....	48
Tabela 22 – Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 013/2022 de acordo com a origem.....	55
Tabela 23 – Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 013/2022 de acordo com a origem.....	55
Tabela 24 – Pacientes com diabetes mellitus 2 + insuficiência cardíaca.....	61
Tabela 25 – Fluxo de pacientes.....	62
Tabela 26 – Novo <i>Market share</i> proposto.	62
Tabela 27 – Impacto orçamentário incremental recalculado.	62
Tabela 28 – Contribuições sobre experiência ou opinião da consulta pública nº 013/2022 de acordo com a origem.	63
Tabela 29 – Contribuições sobre experiência ou opinião da consulta pública nº 013/2022 de acordo com a origem.	64

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO.....	8
2	CONFLITOS DE INTERESSE	8
3	RESUMO EXECUTIVO	9
4	INTRODUÇÃO	12
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	12
4.2	Diagnóstico e classificação da doença.....	12
4.3	Tratamento recomendado	15
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	18
5.1	Preço proposto para incorporação	20
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	20
6.1	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	22
6.2	Evidência clínica	23
6.2.1	Efeitos desejáveis da tecnologia.....	31
6.2.2	Efeitos indesejáveis da tecnologia	32
6.3	Certeza geral das evidências (GRADE).....	33
6.4	Balço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	34
7	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	34
7.1	Avaliação econômica.....	34
8	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	51
9	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	52
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	54
11	PERSPECTIVA DO PACIENTE	54
12	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	55
13	CONSULTA PÚBLICA.....	55
14	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	64
15	DECISÃO.....	64
16	REFERÊNCIAS.....	66
17	ANEXOS.....	72



1 APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela AstraZeneca do Brasil Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de dapagliflozina no tratamento adicional de pacientes adultos com insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção reduzida ($FEVE \leq 40\%$) 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, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Dapagliflozina (Forxiga®)

Indicação: Tratamento adicional de pacientes adultos com IC com fração de ejeção reduzida ($\leq 40\%$) 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.

Demandante: AstraZeneca do Brasil Ltda.

Introdução: A IC é uma síndrome clínica complexa, na qual o coração é incapaz de bombear sangue de forma a atender às necessidades metabólicas tissulares representando um desafio pelo caráter progressivo da doença, a limitação da qualidade de vida e a alta mortalidade. É a principal causa de re-hospitalização no Brasil, com elevada mortalidade em cinco anos e se constatando que uma em cada cinco pessoas tem chance de desenvolvê-la ao longo da vida. A dapagliflozina age por inibição do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) melhorando o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus e promovendo benefícios cardiovasculares. A inibição do SGLT2 promove redução da absorção de glicose do filtrado glomerular no túbulo renal proximal, com diminuição da reabsorção de sódio, levando à excreção urinária da glicose e diurese osmótica. Desta forma, aumenta a entrega de sódio ao túbulo distal, o qual aumenta a retroalimentação no túbulo glomerular e reduz a pressão intraglomerular. Este efeito combinado com a diurese osmótica leva a uma redução na sobrecarga de volume, redução na pressão sanguínea e menor pré-carga e pós-carga, o que pode ter efeito benéfico na remodelação cardíaca e preservar a função renal.

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 ($\leq 40\%$), NYHA II-IV e sintomáticos apesar do tratamento com terapia padrão?

Evidências clínicas: A partir de uma busca nas bases The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, LILACS e CRD, o demandante recuperou o estudo pivotal de McMurray *et al.*, 2019, no qual 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; $P < 0,001$). A dapagliflozina reduziu o tempo até hospitalização por IC ou óbito por causa cardiovascular (HR: 0,75; IC 95%: 0,65 a 0,85; $P < 0,001$). Houve 567 eventos iniciais e recorrentes no total (340 hospitalizações por IC e 227 mortes por causas cardiovasculares em 382 pacientes) no grupo dapagliflozina e 742 eventos totais (469 hospitalizações por IC e 273 mortes por causas cardiovasculares em 495 pacientes) no grupo placebo (HR: 0,75; IC 95%: 0,65 a 0,88; $P < 0,001$). A qualidade da evidência foi considerada alta para todos os desfechos avaliados de acordo com a ferramenta GRADE.

Avaliação econômica: Foram realizados estudos de custo-utilidade e custo-minimização, considerando-se os custos associados aos tratamentos com dapagliflozina e com a terapia padrão, os custos atribuídos nos estados de saúde, o manejo da IC (hospitalização, visita à emergência, morte por IC) e da diabetes mellitus tipo 2, sendo os anos de vida salvos principal desfecho principal. A adição de dapagliflozina à terapia padrão, resultou em 0,52 anos incrementais com RCEI de R\$ 7.661,00/ano de vida salvo, enquanto que para o desfecho de anos de vidas salvos ajustados à qualidade (QALY), a adição de dapagliflozina gerou ganhos de 0,428 QALY, com RCUI de R\$ 9.296,00/QALY. Na análise de custo-minimização, os resultados comparando-se a dapagliflozina + terapia padrão *versus* sacubitril/valsartana + tratamento padrão, mostraram que houve uma economia de recursos financeiros de R\$ 7.099,00/paciente/ano.

Análise de impacto orçamentário: o demandante propôs 3 cenários (cenário 1 - a adoção gradual de dapagliflozina + padrão de tratamento; cenário 2 a adoção mais agressiva de dapagliflozina + padrão de tratamento; e cenário 3 a adoção total de dapagliflozina + padrão de tratamento (100%). Estimou-se um impacto incremental total acumulado em 5 anos de R\$ 63.206.447,00 para o cenário 1, de R\$ 154.422.921,00 para o cenário 2 e de R\$ 281.217.939,00 para o cenário 3.

Experiências internacionais: Na Inglaterra a tecnologia foi recomendada pelo NICE para uso mediante enquadramento em critérios clínicos de tratamento. A agência canadense (CADTH) aprovou o reembolso de dapagliflozina como adjuvante à terapia padrão apenas de pacientes adultos com IC, NYHA II e III, sendo a terapia padrão formada por betabloqueadores, IECA ou ARA II ou sacubitril/valsartana, mais antagonista do receptor de mineralocorticoides. Por outro lado, não foi identificada

recomendação sobre a utilização da dapagliflozina em pacientes com IC para o sistema de saúde australiano (PBS). Na Escócia (SMC) foi recomendado o uso em pacientes adultos para o tratamento da IC crônica sintomática com fração de ejeção reduzida.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas três tecnologias para compor o esquema terapêutico de adultos com IC com FEVE reduzida ($FEVE \leq 40\%$), NYHA II-IV e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão, sendo a empagliflozina com o mesmo mecanismo de ação da tecnologia sob avaliação, vericiguat sendo um estimulador da guanilato ciclase e omecamtiv mecarbil, um ativador de miosina cardíaca, ambos com mecanismo de ação distinto em relação aos medicamentos disponíveis para o tratamento de IC no SUS.

Considerações finais: A evidência científica apresentada derivou de um ensaio clínico randomizado (ECR) de fase III, considerado como de alta qualidade pelo GRADE. Foram apresentados resultados adicionais de análises de subgrupos deste ECR, sendo que, no estudo pivotal e na maioria das suas subanálises, os resultados em desfechos clínicos e segurança, são favoráveis à dapagliflozina em comparação ao placebo no tratamento de pacientes com IC e fração de ejeção reduzida ($\leq 40\%$), classe funcional NYHA II-IV e sintomáticos. A análise econômica sugere que a dapagliflozina, associada ao tratamento padrão *versus* o tratamento padrão isolado, traz benefícios em relação à eficácia e apresenta-se como uma opção custo-efetiva. A análise complementar da comparação entre adicionar dapagliflozina ao tratamento padrão *versus* substituir por sacubitril/valsartana demonstrou não haver diferença na eficácia entre as duas alternativas. Assim, na análise de custo-minimização, observou-se um potencial benefício monetário na incorporação de dapagliflozina.

Perspectiva do paciente: A chamada pública de número 58/2021 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema foi aberta de 18/10/2021 a 02/11/2021 e seis pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de indicação pelo próprio grupo de inscritos. A participante contou que faz uso da dapagliflozina em conjunto com sacubitril/valsartana sódica hidratada, na proporção de 97 para 103, do bisoprolol e da espirolactona e que só começou a verificar melhoras no sintoma de cansaço depois que começou a fazer uso da dapagliflozina. Ressaltou que após a utilização do medicamento consegue fazer atividades que antes não conseguia, como subir degraus e falar sem pausas.

Recomendação preliminar da Conitec: No dia 09 de março de 2022, em sua 106ª Reunião Ordinária, os membros da Conitec deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da dapagliflozina para o tratamento de pacientes adultos com IC com FEVE reduzida ($FEVE \leq 40\%$) 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. Considerou-se a falta de clareza quanto ao tratamento proposto pelo demandante, frente às alternativas terapêuticas já disponíveis no SUS, além das incertezas acerca do impacto orçamentário, levando à necessidade de seu recálculo.

Consulta pública: Foram recebidas 460 contribuições, sendo 171 técnico-científicas e 289 sobre experiência ou opinião. Das 171 contribuições técnico-científicas recebidas, 170 discordaram da recomendação preliminar da Conitec sobre a não incorporação da tecnologia e uma contribuição não opinou. A demandante, AstraZeneca, passou a não considerar mais o modelo de custo-minimização de dapagliflozina *versus* sacubitril-valsartana e o impacto orçamentário foi recalculado considerando que dapagliflozina representaria sempre um custo adicional ao tratamento. O novo *market share* apresentado para dapagliflozina foi de 10%, 20%, 30%, 35% e 40% nos anos 1, 2, 3, 4 e 5, respectivamente. O impacto orçamentário incremental recalculado no primeiro ano seria de R\$ 14,5 milhões e no acumulado em 5 anos seria de R\$ 177 milhões. Já nas contribuições de experiência e opinião, 99,6% dos participantes manifestaram-se majoritariamente de forma contrária à recomendação preliminar da Conitec. Em relação à experiência com a dapagliflozina, foram destacados como resultados positivos a rápida ação do medicamento na melhora de sintomas da insuficiência cardíaca e do diabetes, a melhora da qualidade de vida, a diminuição de hospitalização e mortalidade e sua comodidade posológica; e, como resultados negativos, a possibilidade de ocorrência de efeitos adversos, como infecções genitais, e as barreiras de acesso ao medicamento. Ao final, o Plenário da Conitec entendeu que houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar.

Recomendação final da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 109ª Reunião Ordinária, no dia 08 de junho de 2022, deliberou por unanimidade recomendar a incorporação da dapagliflozina para o tratamento adicional de pacientes adultos



com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (FEVE \leq 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, conforme Diretrizes do Ministério da Saúde. Os membros da Conitec consideraram que as principais incertezas identificadas durante a apreciação inicial do tema, especialmente quanto à falta de clareza sobre o tratamento proposto com dapagliflozina frente às alternativas terapêuticas já disponíveis no SUS e acerca do impacto orçamentário incremental estimado, foram esclarecidas pelo demandante e pelo especialista convidado. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 731/2022.

Decisão: Incorporar a dapagliflozina para o tratamento adicional de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (FEVE \leq 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, conforme Diretrizes do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS conforme a Portaria nº 63, publicada no Diário Oficial da União nº 129, seção 1, página 76, em 11 de julho de 2022.

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica causada por alterações estruturais ou funcionais cardíacas e caracteriza-se por sinais e sintomas típicos, como dispneia, ortopneia, edema de membros inferiores e fadiga, podendo reduzir a capacidade de se exercitar e levar a congestão pulmonar, congestão abdominal e edema periférico¹. A IC resulta em alterações hemodinâmicas como redução do débito cardíaco e elevação da pressão arterial pulmonar e venosa sistêmica². É considerada uma patologia grave, afetando, no mundo mais de 23 milhões de pessoas³. A sobrevivência após cinco anos de diagnóstico pode ser de apenas 35%, com prevalência que aumenta conforme a faixa etária, aproximadamente de 1% em indivíduos com idade entre 55 e 64 anos, chegando a 17,4% naqueles com idade ≥ 85 anos⁴. O perfil clínico da IC crônica envolve indivíduos idosos portadores de etiologias diversas, sendo a isquêmica a mais prevalente, com alta frequência de comorbidades associadas⁵⁻⁶.

No Brasil, dados do registro BREATHE (*Brazilian Registry of Acute Heart Failure*) mostraram como principal causadora de re-hospitalizações a má aderência à terapêutica básica para IC, além de elevada taxa de mortalidade intra-hospitalar, posicionando o país como uma das mais elevadas taxas no mundo ocidental⁷. De acordo com dados de 2018 do Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS), 1,7% de todas as internações no SUS foram causadas por IC, contabilizando 200.833 hospitalizações entre 11.843.151 internações por qualquer causa. Considerando-se apenas as hospitalizações por doenças do aparelho circulatório (1.152.011), a IC foi responsável por 17,4% das hospitalizações⁸.

4.2 Diagnóstico e classificação da doença

O diagnóstico da IC baseia-se em achados de história clínica, exames físicos e complementares. Entre as ferramentas de auxílio diagnóstico estão os escores diagnósticos, a radiografia de tórax, o eletrocardiograma de repouso, a ecocardiografia e a dosagem sérica de BNP ou a sua porção N-terminal (NT-proBNP)⁹. Os critérios de Boston e Framingham (Quadros 1 e 2, respectivamente) são os escores diagnósticos com maior experiência de uso e podem auxiliá-la na classificação de probabilidade clínica de ter IC, guiando a escolha de exames complementares¹⁰⁻¹³.

Quadro 1 - Critérios de Boston para classificação da probabilidade de desenvolver IC.

História	
Dispneia em repouso	4
Ortopneia	4
Dispneia paroxística noturna	3
Dispneia ao caminhar em terreno plano	2
Dispneia ao caminhar em terreno inclinado	1
Exame físico	
Frequência cardíaca entre 91-110 bpm	1
Frequência cardíaca maior que 110 bpm	2
Turgência venosa jugular	2
Turgência venosa jugular + hepatomegalia ou edema	3
Crepitantes pulmonares basais	1
Crepitantes pulmonares acometendo além das bases pulmonares	2

Sibilos	3
Terceira bulha (galope)	3
Radiografia de tórax	
Edema pulmonar alveolar	4
Edema pulmonar intersticial	3
Efusão pleural bilateral	3
Índice cardiotorácico maior que 0,50	3
Redistribuição do fluxo para ápices pulmonares	2

Fonte: adaptado de MONTERA *et al.*, 2009¹⁴. Não são permitidos mais do que quatro pontos em cada uma das categorias. De acordo com a soma dos escores: < 4 pontos – diagnóstico de IC improvável; 5-7 pontos – diagnóstico de IC possível; 8-12 pontos – diagnóstico de IC definitivo

Quadro 2 - Critérios de Framingham para diagnóstico de IC.

Critérios maiores	
Dispneia paroxística noturna	
Turgência jugular	
Cardiomegalia à radiografia de tórax	
Edema agudo de pulmão	
Terceira bulha (galope)	
Aumento da pressão venosa central (> 16 cm H ₂ O no átrio direito)	
Refluxo hepatojugular	
Perda de peso > 4,5 kg em 5 dias em resposta ao tratamento	
Critérios menores	
Edema de tornozelos bilateral	
Tosse noturna	
Dispneia a esforços ordinários	
Hepatomegalia	
Derrame pleural	
Diminuição da capacidade funcional em um terço da máxima registrada previamente	
Taquicardia (FC > 120 bpm)	

Fonte: adaptado de MONTERA *et al.*, 2009¹⁴. Para o diagnóstico são necessários 2 critérios maiores ou 1 critério maior + 2 critérios menores.

O ecocardiograma é um exame de imagem de escolha para o diagnóstico e o seguimento de pacientes com suspeita de IC. Permite a avaliação da função ventricular sistólica esquerda e direita, da função diastólica, das espessuras parietais, do tamanho das cavidades, da função valvar, da estimativa hemodinâmica não invasiva e das doenças do pericárdio¹⁵.

Dentre os biomarcadores utilizados no diagnóstico de IC, destacam-se os peptídeos natriuréticos BNP e NT- proBNP, possuindo propriedades diagnósticas semelhantes. Os pontos de corte sugeridos são 35 pg/dL para BNP e 125 pg/dL para NT-proBNP. Quanto maiores os níveis séricos dos peptídeos, maior é a probabilidade de IC. Valores acima destes cortes necessitam de avaliação clínica e complementar com ecocardiografia para confirmar o diagnóstico, caso haja dúvidas pela avaliação clínica isolada. Após o ajuste medicamentoso, espera-se redução dos valores dos peptídeos natriuréticos em resposta ao tratamento. A ausência desta redução ou o aumento dos valores indicam mau prognóstico¹⁶.

A IC pode ser determinada de acordo com a fração de ejeção (preservada, intermediária e reduzida) e a gravidade dos sintomas (classificação funcional da *New York Heart Association* – NYHA)¹⁵.

Classificação de acordo com a fração de ejeção

A principal terminologia usada para definir IC baseia-se na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e compreende pacientes com FEVE normal ($\geq 50\%$), denominada IC com fração de ejeção preservada (ICFep) e aqueles com

FEVE reduzida (<40%), denominados IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr). Por outro lado, pacientes com fração de ejeção entre 40 e 49% sempre foram considerados como “zona cinzenta da fração de ejeção” e não recebiam denominação específica. No entanto, mais recentemente, passaram a ser definidos como IC de fração de ejeção intermediária (*mid-range* ou ICFEi). O Quadro 3 apresenta a definição de insuficiência cardíaca, de acordo com a FEVE.

Quadro 3 - Definição de insuficiência cardíaca, de acordo com a fração de ejeção de ventrículo esquerdo.

Tipo	ICFEr	ICFEi	ICFEp
Função ventricular	FEVE<40%	FEVE 40 – 49%	FEVE≥50%
Biomarcadores	BNP e NT-proBNP elevados*	BNP e NT-proBNP elevados*	BNP e NT-proBNP elevados*
Ecodopplercardiograma	Alteração estrutural e disfunção sistólica	Alteração estrutural e/ou disfunção diastólica	Alteração estrutural e/ou disfunção diastólica

Fonte: Rohde, 2018¹⁵. *BNP > 35-50 pg/mL ou NT-proBNP>125 pg/mL. BNP: peptídeo natriurético do tipo B; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ICFEi: insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária; ICFEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; NT-proBNP: fração N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B.

Classificação de acordo com a gravidade dos sintomas

Os pacientes com IC são classificados de acordo com a gravidade da doença em quatro níveis pela *New York Heart Association* (NYHA). Esta classificação baseia-se no grau de tolerância ao exercício e varia desde a ausência de sintomas até a presença de sintomas mesmo em repouso¹⁴ (Quadro 4).

Quadro 4 - Classificação funcional pela New York Heart Association (NYHA).

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

Fonte: MONTERA et al., 2009¹⁴. NYHA: *New York Heart Association*.

Apesar de a classificação funcional da NYHA possuir certo grau de subjetividade em sua avaliação, uma vez que considera atividades cotidianas que são variáveis entre os indivíduos, é de fácil aplicação e possui alta relevância clínica. Essa classificação auxilia na definição terapêutica e na avaliação da resposta ao tratamento, contribuindo para otimizar o atendimento clínico². A Figura 1 apresenta o algoritmo diagnóstico na suspeita clínica de IC de acordo com a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda¹⁵.

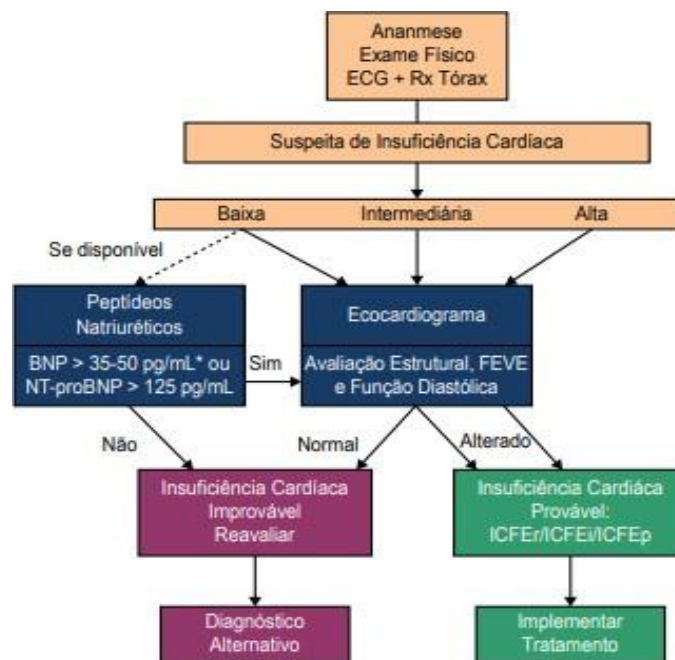
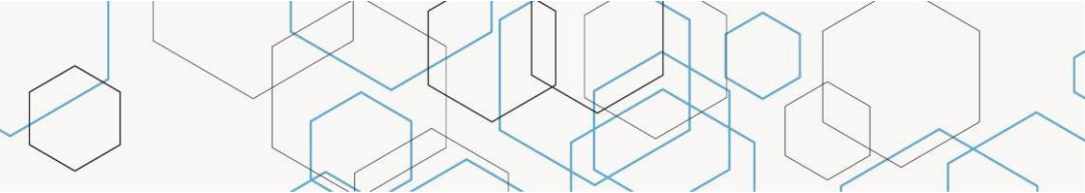


Figura 1 - Algoritmo diagnóstico na suspeita clínica de insuficiência cardíaca.

Fonte: Rohde, 2018¹⁵. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) < 40%; insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária (ICFEi): 40 a 50%; insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) > 50%. Ver texto para definição de ponto de corte. ECG: eletrocardiograma; Rx: raio X; BNP: peptídeo natriurético do tipo B; NT-proBNP: fração N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

4.3 Tratamento recomendado

O tratamento da IC pode ser complexo e envolve a adoção de condutas medicamentosas e não medicamentosas, de acordo com as Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida, preconizadas pelo Ministério da Saúde¹⁷. O tratamento não medicamentoso visa à redução da morbimortalidade e a melhora da qualidade de vida e tem como principais condutas a prática de exercício aeróbico, restrição hidrossalina e redução de peso. O tratamento medicamentoso tem como objetivos a melhora clínica, o aumentada capacidade funcional e a redução de comorbidades, podendo ser utilizados de forma combinada quando apropriado¹⁷.

No âmbito do SUS, recomenda-se o uso dos seguintes medicamentos¹⁷:

- **Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA):** indicados, excluídos casos de intolerância, contraindicação e em gestantes (por risco de malformações fetais). Sugere-se iniciar o tratamento com IECA em doses baixas, que devem ser aumentadas gradualmente até as maiores doses toleradas dentro do alvo terapêutico. Qualquer medicamento da classe IECA pode ser usado para o tratamento da IC, sendo o enalapril e o captopril os medicamentos com maior experiência de uso.
- **Betabloqueadores:** podem ser iniciados em associação a IECA. Os betabloqueadores são o succinato de metoprolol, bisoprolol e carvedilol, sem evidência de superioridade entre eles. O tratamento deve ser iniciado em pacientes compensados (não congestos), em dose baixa e gradualmente aumentada até as maiores doses toleradas ou a dose-alvo.



- **Antagonistas do receptor da angiotensina II (ARA II):** devem ser utilizados em casos de intolerância ou contraindicação aos IECA, em especial aqueles que desenvolvem tosse com o uso de IECA. Não se recomenda associar ARA II e IECA em pacientes com IC devido ao maior risco de piora de função renal. Exemplo: losartana potássica.
- **Antagonistas da aldosterona:** indicados para pacientes com IC com fração reduzida e que permanecem sintomáticos (classe II-IV da NYHA) apesar de tratamento com IECA/ARA II e betabloqueador nas maiores doses toleradas. No Brasil, o único antagonista da aldosterona disponível é a espironolactona.
- **Hidralazina e nitrato:** no contexto atual do tratamento da IC, essa associação tem sido preconizada particularmente em pacientes intolerantes a IECA e ARA II por hipercalemia e perda de função renal. Da mesma forma que os IECA, o tratamento é iniciado com doses baixas, com aumento gradual conforme a tolerância.
- **Digoxina:** se restringe a pacientes que permanecem sintomáticos apesar do tratamento com IECA/ARA II, betabloqueador e antagonista da aldosterona. Possui uma estreita janela terapêutica e provoca efeitos tóxicos como arritmias, redução da condução atrioventricular, bradicardia sinusal, náusea, vômitos, diarreia e distúrbios visuais.
- **Diuréticos (de alça ou tiazídicos):** são eficazes no tratamento da congestão. Inexistem evidências para o seu uso em pacientes sem sintoma ou sinal de congestão.
- **Sacubitril/valsartana sódica hidratada:** preconiza-se a substituição de IECA ou ARA II por sacubitril/valsartana sódica hidratada em pacientes com IC que satisfaçam as seguintes condições: idade inferior a 75 anos; classe funcional NYHA II; fração de ejeção reduzida ($\leq 35\%$); BNP > 150 pg/mL ou NT-ProBNP > 600 pg/mL; em tratamento otimizado (uso de doses máximas toleradas dos medicamentos preconizados - IECA ou ARA II, betabloqueadores, espironolactonas e doses adequadas de diuréticos em caso de congestão) e sintomáticos (sintomas como dispneia aos esforços, sinais de congestão, piora clínica com internações recentes).

A Figura 2 apresenta o fluxograma do tratamento medicamentoso da IC com fração de ejeção reduzida, de acordo com as Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida, preconizadas pelo Ministério da Saúde¹⁷.

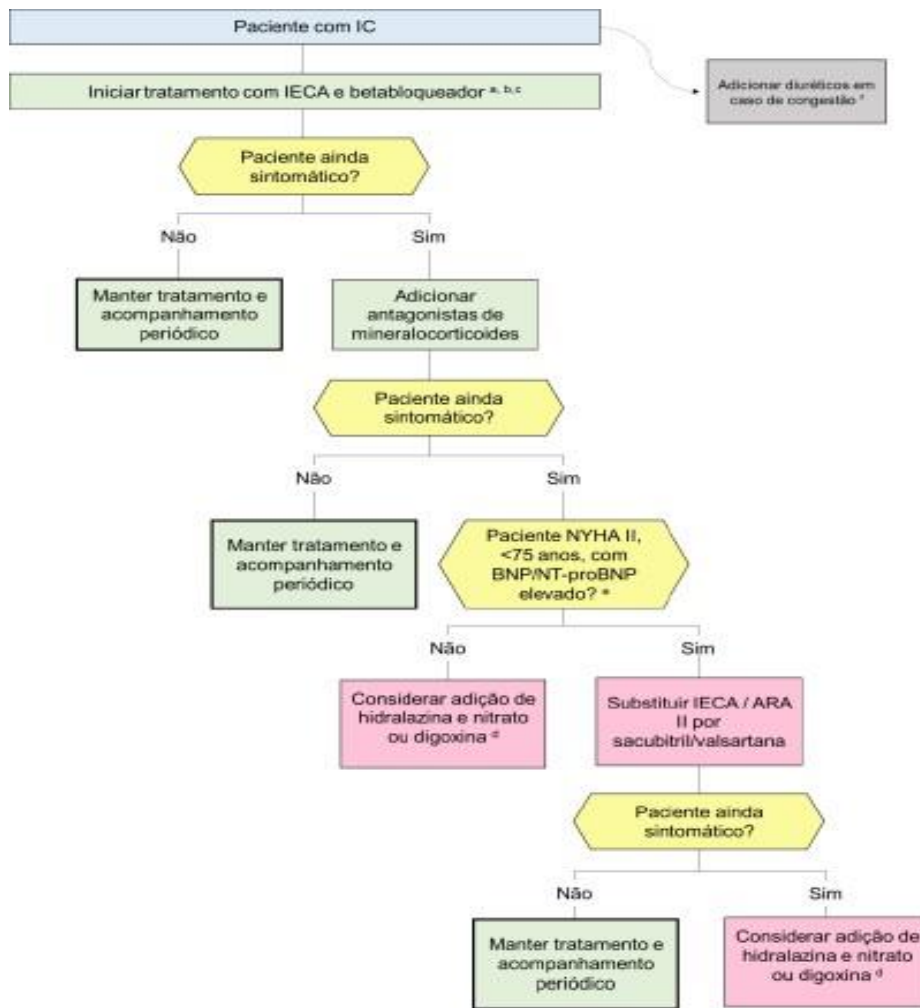


Figura 2 - Fluxograma do tratamento medicamentoso da IC com fração de ejeção reduzida.

Fonte: Ministério da Saúde, 2020. IECA: Inibidores da enzima conversora de angiotensina. a. IECA deve ser iniciado em doses baixas, gradualmente aumentadas até a dose máxima tolerada. 17 b. Em pacientes intolerantes a IECA, utilizar ARAII (antagonistas dos receptores de angiotensina II) c. Beta-bloqueadores 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 pg/mL (ou NT-ProBNP > 600 pg/mL) 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.

A Sociedade Brasileira de Cardiologia realizou uma atualização de tópicos emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca (2021) recomendando o uso de inibidores de SGLT2 (dapagliflozina ou empagliflozina) em pacientes com ICFe sintomáticos, diabéticos ou não, já com dose máxima otimizada tolerada de betabloqueador, antagonista da aldosterona, IECA/BRA ou inibidor da neprilisina e do receptor de angiotensina (INRA) para reduzir desfechos cardiovasculares e progressão da disfunção renal¹⁸. A Figura 3 apresenta o algoritmo de tratamento da IC de fração de ejeção reduzida, de acordo com a Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca de 2021¹⁸.

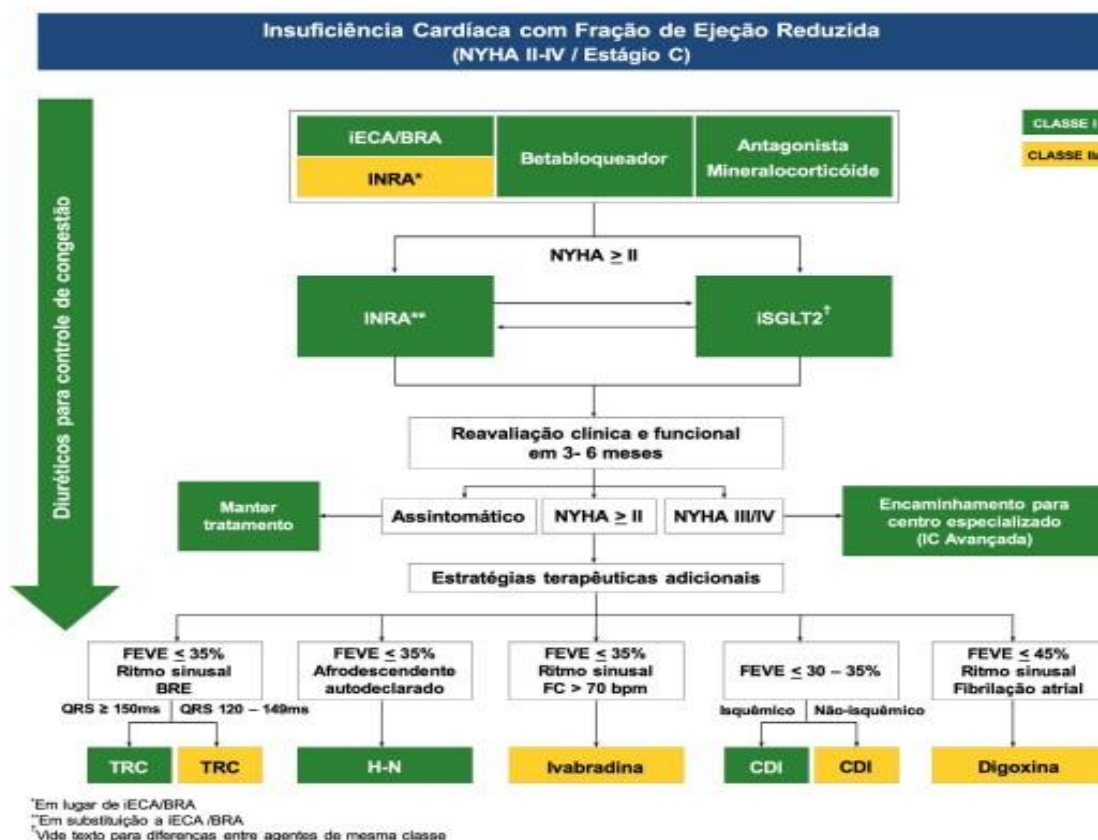


Figura 3 - Algoritmo de tratamento de IC com fração de ejeção reduzida.

Fonte: Marcondes-Braga *et al.*, 2021¹⁸. 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.

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A dapagliflozina é um inibidor altamente potente, seletivo e reversível do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) atuando na melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus, apresentando benefícios cardiovasculares. A dapagliflozina, por inibir o SGLT2, ocasiona redução da 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. Conseqüentemente, aumenta a entrega de sódio ao túbulo distal, a retroalimentação no túbulo glomerular e reduz a pressão intraglomerular. Este efeito combinado com a diurese osmótica leva a uma redução na sobrecarga de volume, redução na pressão sanguínea e menor pré-carga e pós-carga, o que pode ter efeito benéfico na remodelação cardíaca e preservar a função renal. Outros efeitos incluem um aumento do hematócrito e redução de peso¹⁹. Os benefícios cardiovasculares da 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 da dapagliflozina no sistema cardiorrenal¹⁹. O Quadro 5 apresenta a ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Quadro 5 - Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Dapagliflozina
Nome comercial	Forxiga®
Apresentação	Comprimidos revestidos de 5 mg em embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos de 10 mg em embalagens com 14 ou 30 comprimidos.
Detentor do registro	AstraZeneca do Brasil Ltda.
Fabricante	AstraZeneca Pharmaceuticals LP – Mount Vernon, Indiana – Estados Unidos.
Indicação aprovada na Anvisa	<p><u>Diabetes mellitus tipo 2</u> Monoterapia: indicada como adjuvante à dieta e exercícios para melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Combinação: indicado em pacientes com DM2, para melhora do controle glicêmico, em combinação com metformina; uma tiazolidinediona; uma sulfonilureia; um inibidor da DPP4 (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. Combinação inicial: indicada como terapia de 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. <u>Insuficiência cardíaca</u>: indicada para o tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida em pacientes adultos. <u>Doença renal crônica</u>: indicada para o tratamento de doença renal crônica em pacientes adultos.</p>
Indicação proposta	Tratamento adicional para pacientes adultos com IC com fração de ejeção reduzida ($\leq 40\%$), 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.
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada é de 10 mg uma vez ao dia, a qualquer hora do dia, independentemente das refeições, por via oral.

Fonte: AstraZeneca do Brasil Ltda, 2021¹⁹.

Contraindicações: em pacientes com conhecida hipersensibilidade a dapagliflozina ou aos outros componentes da fórmula.

Cuidados e Precauções: Uso em pacientes com insuficiência renal, pois há poucos dados sobre o tratamento inicial em pacientes com taxa de filtração glomerular estimada <25 mL/min/1,73m². Pacientes tratados com dapagliflozina que apresentem sinais e sintomas compatíveis com cetoacidose, incluindo náuseas, vômito, dor abdominal, mal-estar e falta de ar, devem ser avaliados para cetoacidose, mesmo se os níveis de glicose no sangue estiverem abaixo de 14 mmol/L (250 mg/dL). Se houver suspeita de cetoacidose, a suspensão temporária ou interrupção devem ser consideradas e o paciente deve ser prontamente avaliado. Se ocorrerem sintomas como sensibilidade, vermelhidão ou inchaço na área genital, acompanhados de febre e mal-estar, deve-se interromper imediatamente o uso. Categoria de risco na gravidez: C. Não existem estudos adequados e bem controlados de dapagliflozina em mulheres grávidas e, portanto, quando a gravidez for detectada, deve ter seu uso descontinuado. A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Eventos adversos: Os eventos adversos comuns são infecção genital e no trato urinário, dor nas costas, polaciúria e poliúria. Cetoacidose diabética é um evento adverso raro. Erupção cutânea e fascíte necrosante do períneo (Gangrena de Fournier) são eventos desconhecidos, sendo identificados durante o uso pós-comercialização, não sendo possível estimar com segurança sua frequência.

5.1 Preço proposto para incorporação

O Quadro 6 apresenta o preço proposto pelo demandante, o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com ICMS 18% e o preço praticado nas últimas compras públicas, tanto pelo Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde, de acordo com o Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), quanto pelas Secretarias de Saúde dos Estados e Distrito Federal, de acordo com o Banco de Preços em Saúde (BPS).

Quadro 6 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço proposto para incorporação pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG/BPS) ³
Forxiga® (dapagliflozina). Apresentação de 10 mg em embalagem com 30 comprimidos	R\$ 66,59	R\$ 107,14	R\$ 65,70 / R\$ 67,66

¹ Preço proposto pelo demandante referente a apresentação de 10 mg em embalagem com 30 comprimidos (considerando ICMS 18%). ² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Acesso em 24/12/2021. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>. ³ Preço da compra mais recente (01/12/2021) realizada pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da Saúde, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS). Acesso em 24/12/2021. <http://bps.saude.gov.br/>.

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

As evidências científicas apresentadas pelo demandante sobre a dapagliflozina para a indicação proposta estão descritas a seguir. A pergunta de pesquisa foi construída para a busca e seleção de evidências conduzida pelo demandante, cuja estruturação encontra-se no Quadro 7.

Quadro 7 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e desfechos) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes adultos com IC com fração de ejeção reduzida sintomáticos, apesar do tratamento com terapia padrão.
Intervenção (tecnologia)	Dapagliflozina adicionada à terapia padrão com IECA/ARA II, betabloqueador, diurético, antagonista de receptor de mineralocorticoide.
Comparador	Placebo adicionado à terapia padrão ¹ Sacubitril/valsartana*
Desfechos (Outcomes)	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.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas.

IC: insuficiência cardíaca; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; ARA: antagonista do receptor da angiotensina; ¹ IECA/ARA II, betabloqueador, diurético, antagonista de receptor de mineralocorticoide. ² Inclusive mortalidade e hospitalização. *De acordo com o PCDT para IC 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?

Para responder à pergunta de interesse foram realizadas buscas eletrônicas até 19 de agosto de 2021 nas bases

The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. 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. A estratégia de busca realizada pelo demandante para cada base de dados encontra-se no Anexo 1.

Foram incluídos pelo demandante estudos que atenderam aos seguintes critérios: revisões sistemáticas com meta-análise, ensaios clínicos randomizados (ECR) e avaliações econômicas; envolvendo pacientes adultos com IC e fração de ejeção reduzida sintomáticos em uso de dapagliflozina mais terapia padrão (IECA/ARA II, betabloqueador, diurético, antagonista de receptor de mineralocorticoide) e; 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 II, estudos observacionais, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e estudos sem grupo comparador.

Na análise crítica do presente relatório, a PICO elaborada pelo demandante foi considerada adequada. A estratégia de busca foi formulada utilizando-se termos controlados e não controlados, estando, portanto, adequada de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde²⁰. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais na busca, fato este considerado adequado, pois restrição quanto ao ano de publicação ou idiomas podem restringir estudos importantes.

6.1 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Após a realização 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 publicações foram selecionadas e incluídas nesta revisão pelo demandante. A Figura 4 apresenta o fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança pelo demandante.

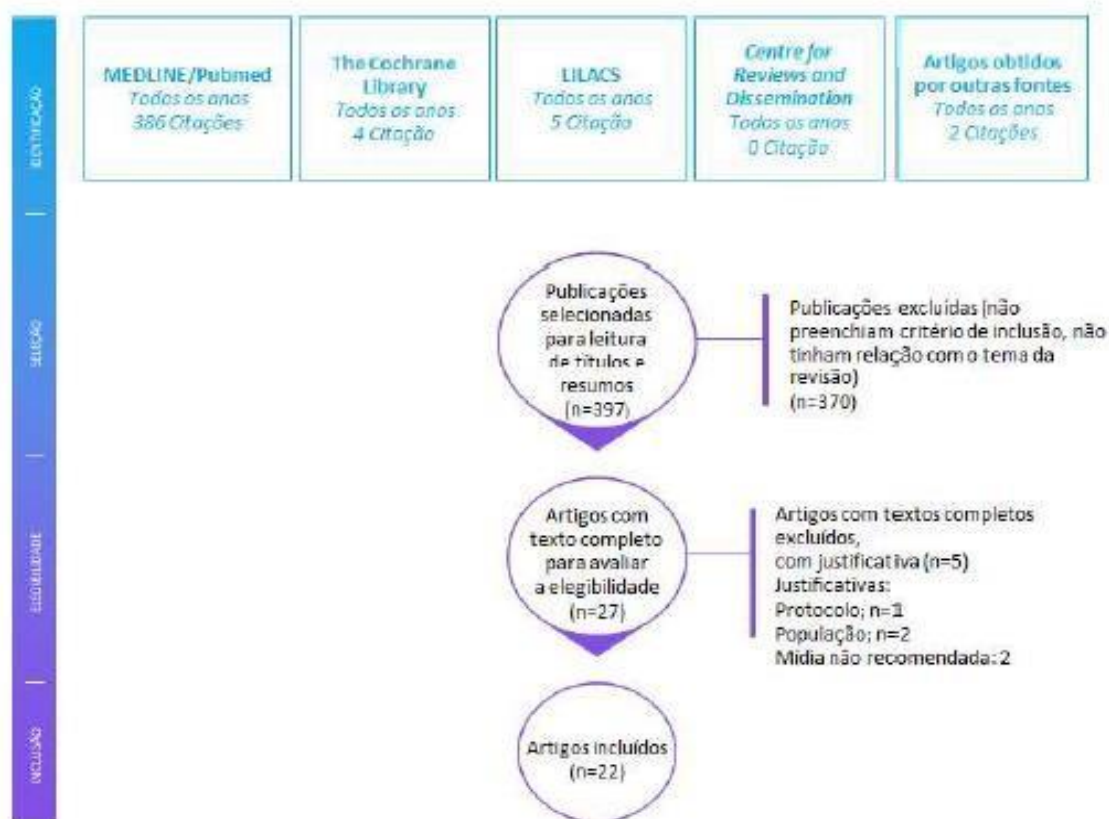


Figura 4 - Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

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

Com base na pergunta PICO foram selecionadas 22 referências, avaliadas nesta análise crítica (Quadro 08).

Quadro 8 - Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante e os incluídos pela Secretaria-Executiva da Conitec.

Estudos selecionados pelo demandante	Tipo de estudo	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
		Incluídos	Excluídos - Motivos
McMurray <i>et al.</i> , 2019 ²¹	Pivotal (ECR)	X	
Berg <i>et al.</i> , 2021 ²²	Subanálise (ECR)	X	
Docherty <i>et al.</i> , 2021 ²³	Subanálise (ECR)	X	
Jhund <i>et al.</i> , 2021 ²⁴	Subanálise (ECR)	X	
Docherty <i>et al.</i> , 2020 ²⁵	Subanálise (ECR)	X	
Kosiborod <i>et al.</i> , 2020 ²⁶	Subanálise (ECR)	X	
Docherty <i>et al.</i> , 2021 ²⁷	Análise de subgrupo (ECR)	X	
Butt <i>et al.</i> , 2021 ²⁸	Análise de subgrupo (ECR)	X	
Martinez <i>et al.</i> , 2020 ²⁹	Análise de subgrupo (ECR)	X	
Yeoh <i>et al.</i> , 2020 ³⁰	Análise de subgrupo (ECR)	X	
Dewan <i>et al.</i> , 2021 ³¹	Análise de subgrupo (ECR)	X	
Jhund <i>et al.</i> , 2021 ³²	Análise de subgrupo (ECR)	X	
Butt <i>et al.</i> , 2021 ³³	Análise de subgrupo (ECR)	X	
Adamson <i>et al.</i> , 2021 ³⁴	Análise de subgrupo (ECR)	X	
Dewan <i>et al.</i> , 2020 ³⁵	Análise de subgrupo (ECR)	X	
Petrie <i>et al.</i> , 2020 ³⁶	Análise de subgrupo (ECR)	X	
Docherty <i>et al.</i> , 2020 ³⁷	Análise de subgrupo (ECR)	X	
Docherty <i>et al.</i> , 2020 ³⁸	Análise de subgrupo (ECR)	X	
Jackson <i>et al.</i> , 2020 ³⁹	Análise de subgrupo (ECR)	X	

Solomon <i>et al.</i> , 2020 ⁴⁰	Análise de subgrupo (ECR)	X	
Shen <i>et al.</i> , 2021 ⁴¹	Análise de subgrupo (ECR)	X	
Serenelli <i>et al.</i> , 2020 ⁴²	Análise de subgrupo (ECR)	X	

Com base na pergunta PICO estruturada e apresentada pelo demandante e com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema, a busca foi reproduzida para atualização até 30 de novembro de 2021 e foram encontrados 461 estudos. Refeita a seleção dos artigos com os mesmos critérios, resultou-se nos mesmos 22 artigos apresentados pelo demandante.

6.2 Evidência clínica

A plataforma clínica de dapagliflozina é baseada em um estudo de fase III (DAPA-HF), publicado por McMurray *et al.*, 2019²¹. Também são descritas a seguir as publicações abordando subanálises dos desfechos clínicos ou análises de subgrupos do estudo DAPA-HF²¹.

McMurray *et al.*, 2019²¹ - Estudo DAPA-HF

Trata-se de um ECR de fase III controlado por placebo com 4.744 pacientes (2.373 no grupo dapagliflozina e 2.371 no grupo placebo) com idade ≥ 18 anos, IC classe II, III ou IV, FEVE $\leq 40\%$, para receber dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia, ou placebo, além da terapia recomendada. O objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina em pacientes com IC e fração de ejeção reduzida, independentemente da presença ou ausência de diabetes. O desfecho primário foi um composto de agravamento da IC (hospitalização ou uma consulta urgente resultando em terapia intravenosa para IC) ou morte cardiovascular.

Ao longo de uma mediana de 18,2 meses, o desfecho primário ocorreu em 386 de 2.373 pacientes (16,3%) no grupo dapagliflozina e em 502 de 2.371 pacientes (21,2%) no grupo de placebo, com Hazard Ratio (HR 0,74; IC95%: 0,65 a 0,85; $p < 0,001$). Um primeiro agravamento da IC ocorreu em 237 pacientes (10,0%) no grupo dapagliflozina e em 326 pacientes (13,7%) no grupo placebo (HR 0,70; IC95%: 0,59 a 0,83; $p < 0,001$). Mortes por causas cardiovasculares ocorreram em 227 pacientes (9,6%) no grupo dapagliflozina e em 273 pacientes (11,5%) no grupo placebo (HR 0,82; IC95%: 0,69 a 0,98; $p < 0,05$); 276 pacientes (11,6%) e 329 pacientes (13,9%), respectivamente, morreram de qualquer causa (HR 0,83; IC95%: 0,71 a 0,97; $p < 0,05$). Foram excluídos das análises de segurança, oito pacientes (cinco no grupo dapagliflozina e três no grupo placebo), pois não receberam dapagliflozina ou placebo. Eventos adversos graves relacionados à depleção de volume ocorreram em 29 pacientes (1,2%) no grupo dapagliflozina e em 40 pacientes (1,7%) no grupo placebo ($p = 0,23$). Eventos adversos renais graves ocorreram em 38 pacientes (1,6%) no grupo dapagliflozina e em 65 pacientes (2,7%) no grupo placebo ($p = 0,009$). **Limitações:** foram utilizados critérios específicos de inclusão e exclusão, o que pode ter limitado a generalização dos achados. Menos de 5% dos pacientes eram negros e relativamente poucos eram muito idosos com várias doenças coexistentes. Uma pequena proporção (N=20; 0,8%) da população do estudo tinha classe IV da NYHA e, portanto, as evidências para apoiar a eficácia e a segurança neste subgrupo são limitadas. A Tabela 1 apresenta os desfechos cardiovasculares primários e secundários e eventos adversos de interesse. McMurray *et al.*, 2019²¹.

Tabela 1 - Desfechos cardiovasculares primários e secundários e eventos adversos de interesse. McMurray et al., 2019²¹.

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)	<0,05
Hospitalização por IC	231 (9,7)	6,9	318 (13,4)	9,8	0,70 (0,59 a 0,83)	<0,05
Visita à emergência por IC	10 (0,4)	0,3	23 (1,0)	0,7	0,43 (0,20 a 0,90)	<0,05
Morte cardiovascular	227 (9,6)	6,5	273 (11,5)	7,9	0,82 (0,69 a 0,98)	<0,05
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		752		0,75 (0,65 a 0,85)	<0,001
Variação 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)	>0,05
Morte por qualquer causa	276 (11,6)	7,9	329 (13,9)	9,5	0,83 (0,71 a 0,97)	<0,05
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)	-	-	0,4
EA renal	153/2368 (6,5)	-	170/2368 (7,2)	-	-	0,36
Fratura	49/2368 (2,1)	-	50/2368 (2,1)	-	-	1
Amputação	13/2368 (0,5)	-	12/2368 (0,5)	-	-	1
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

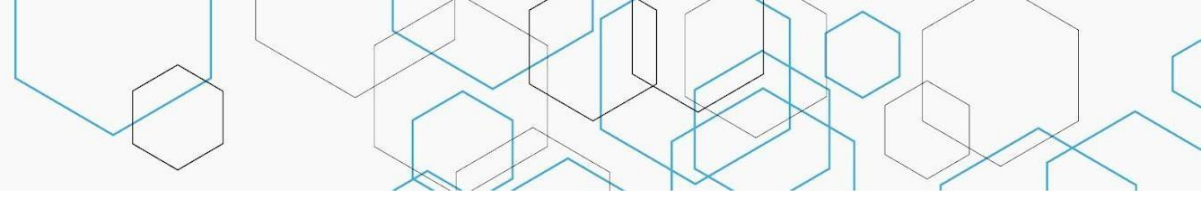
IC: insuficiência cardíaca; IC 95%: intervalo de confiança 95%; KCCQ: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; DP: desvio padrão; NA: não se aplica; HR: *hazard ratio*; RR: razão de taxa; EA: evento adverso; NT pró-BNP: fração N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B. ¹O desfecho primário foi composto de piora na IC (hospitalização ou visita à emergência resultando em terapia intravenosa por IC) ou morte cardiovascular por todas as causas. ²O número total de hospitalizações por IC e mortes cardiovasculares foram analisados por média, com efeito de tratamento reportado como RR. ³O efeito do tratamento é apresentado como razão de ganho, em que um valor maior que um indica superioridade. ⁴A 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. Eventos adversos 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=0,007).



Na Tabela 2, a seguir, apresenta-se um resumo das principais características dos estudos incluídos (subanálises).

Tabela 2 - Resumo das principais características dos estudos incluídos - subanálises. Berg et al., 2021²²; Docherty et al., 2021²³; Jhund et al., 2021²⁴; Docherty et al., 2020²⁵; Kosiborod et al., 2020²⁶.

	Berg et al., 2021 ²²	Docherty et al., 2021 ²³	Jhund et al., 2021 ²⁴	Docherty et al., 2020 ²⁵	Kosiborod et al., 2020 ²⁶
Desfechos principais	Desfecho primário composto (morte cardiovascular ou piora da IC).	Tempo para a primeira hospitalização por IC, visita urgente para tratar IC que requer terapia intravenosa ou morte cardiovascular (sobrevida livre de evento e expectativa de vida).	Número total de hospitalizações por IC e mortes cardiovasculares, de acordo com hospitalizações prévias.	Desfecho composto de um episódio de agravamento da IC (hospitalização por IC ou uma visita à emergência por IC exigindo terapia intravenosa) ou morte cardiovascular	Desfecho composto (piora da IC ou morte cardiovascular de acordo com KCCQTSS no baseline, escores KCCQ-TSS, CSS e OSS, variações clinicamente importantes de KCCQ em oito meses por respondedor)
Resultados	<p><u>Benefício clínico obtido de forma rápida e mantido por 28 dias</u> HR em 28 dias: 0,51 (IC 95%: 0,28 a 0,94; p= 0,03)</p> <p><u>Desfecho primário composto (piora da IC ou morte cardiovascular)</u> Dapagliflozina: Nunca hospitalizados: 16% (HR: 0,84; IC95%:0,69 a 1,01; p>0,05) 12 meses: 27% (HR: 0,73 [IC95%: 0,54 a 0,99] ≤ 12 meses: 36% (HR: 0,64 [IC95%: 0,51 a 0,80]; p=0,05) Placebo Nunca hospitalizados: 21,1% 12 meses: 25,3% ≤ 12 meses: 33,8%, (P=0,003).</p>	<p><u>Média de sobrevida livre de evento (tempo, anos)</u> Dapagliflozina: 8,3 anos; Placebo: 6,2 anos; Ganho de sobrevida livre de evento com dapagliflozina: 2,1 anos (IC95%: 0,8 a 3,3; p=0,002).</p> <p><u>Expectativa de vida média (tempo, anos)</u> Dapagliflozina: 10,8 anos; Placebo: 9,1 anos; Ganho de sobrevida com dapagliflozina: 1,7 anos (IC 95%: 0,1 a 3,3; p=0,03)</p>	<p><u>Razão de taxa para hospitalizações recorrentes por IC:</u> Modelo Lei-Wei-Yang-Ying: 0,75 (IC95%: 0,65 a 0,88; p=0,0002); Modelo de fragilidade: 0,71 (IC95%: 0,61 a 0,82; p<0,0001).</p> <p><u>HR para morte cardiovascular:</u> Modelo de fragilidade: 0,81 (IC95%: 0,67 a 0,98; p= 0,0282</p>	<p><u>Desfecho primário composto (piora de IC ou morte cardiovascular (desfecho expandido)</u> Dapagliflozina: 22,2%; Placebo: 28,8%; HR 0,73 (IC95%: 0,65 a 0,82; p<0,0001.</p> <p><u>Risco ajustado de morte por qualquer causa (em comparação com nenhum evento após piora ambulatorial):</u> HR: 2,67 (IC95%: 2,03 a 3,52; p<0,05)</p> <p><u>Risco ajustado de morte após uma visita de IC urgente</u></p>	<p><u>Desfecho composto (piora da IC ou morte cardiovascular de acordo com KCCQTSS no baseline) dapagliflozina versus placebo</u> Menor tercil (≤65,6) – HR: 0,70 (IC95%: 0,57 a 0,86; p<0,05); Tercil intermediário (65,7 a 87,5); HR: 0,77 (IC 95%: 0,61 a 0,98; p<0,05); Maior tercil (>87,5) – HR: 0,62 (IC 95%: 0,46 a 0,83; p<0,05).</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> KCCQ-TSS: 2,8 pontos (p<0,0001);</p>



Redução de risco absoluto com dapagliflozina versus placebo em dois anos

Nunca hospitalizados: 2,1% (IC 95%: -1,9% a 6,1%);
 12 meses: 4,1% (IC 95%: -3,6% a 11,7%);
 ≤ 12 meses: 9,9% (IC 95%: 3,3% a 16,5%).

HR: 3,00 (IC95% 1,39 a 6,48; p<0,05)

Risco ajustado de morte após uma hospitalização por IC

HR: 6,21 (IC95%: 5,07 a 7,62; p<0,05)

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

Análise de respondedores do KCCQ em 8 meses - chance de deterioração

KCCQ-TSS – OR: 0,84 (IC95%: 0,78 a 0,90; p<0,0001 (favorecendo dapagliflozina);
 KCCQ-CSS – OR: 0,86 (IC95%: 0,81 a 0,92; p<0,0001 (favorecendo dapagliflozina);
 KCCQ-OSS - OR: 0,85 (IC 95%: 0,80 a 0,91; p<0,0001 (favorecendo dapagliflozina).

Limitações

Os dados são hipotéticos e são mais diretamente relevantes para os pacientes que participaram do ECR; os IC95% 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

Limitações relacionadas à extrapolação do tempo médio de sobrevida 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 de incerteza para extrapolação.

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.

Parte da amostra estava classificada como NYHA II; duração do seguimento foi relativamente curto; não foram determinadas características específicas para os sintomas/sinais que os investigadores usaram para identificar o agravamento da IC no ambiente ambulatorial.

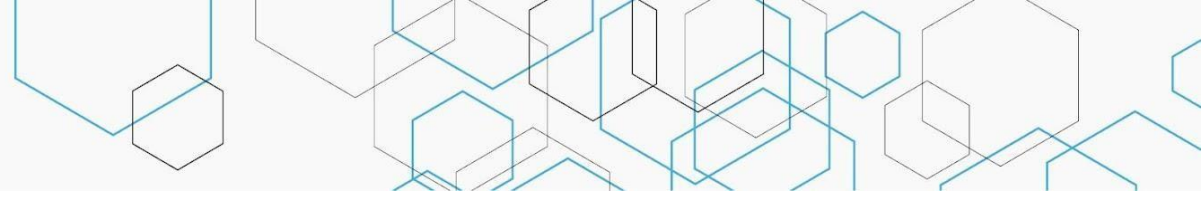
Uma proporção pequena de pacientes tinha dados perdidos de KCCQ.

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-TSS: *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*.

A população, intervenção e comparadores são iguais aos do estudo de McMurray *et al.*, 2019²¹. Na Tabela 3, a seguir, apresenta-se um resumo das principais características dos estudos incluídos (análise de subgrupos).

Tabela 3 - Resumo das principais características dos estudos incluídos - subanálises. Martinez et al., 2020²⁹; Petrie et al., 2020³⁶; Docherty et al., 2020³⁷; Dewan et al., 2020³⁵.

	Martinez et al., 2020 ²⁹	Petrie et al., 2020 ³⁶	Docherty et al., 2020 ³⁷	Dewan et al., 2020 ³⁵
Desenho	Análise de subgrupo de acordo com a idade de pacientes do estudo McMurray et al., 2019 ²¹	Análise de subgrupo de acordo com a presença de diabetes em pacientes do estudo McMurray et al., 2019 ²¹	Análise de subgrupo de acordo com o tratamento de <i>background</i> de pacientes do estudo McMurray et al., 2019 ²¹	Análise de subgrupo de acordo com FEVE de pacientes do estudo McMurray et al., 2019 ²¹
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 (piora da IC ou morte cardiovascular).	Desfecho primário composto (piora da IC ou morte cardiovascular) e segurança.
Resultados	<p><u>Desfecho primário</u></p> <p><u>Composto (piora da IC ou morte cardiovascular) HR (IC 95%)</u></p> <p>Idade <55 anos: 0,87 (0,60 a 1,28; p=0,49);</p> <p>Idade entre 55-64 anos: 0,71 (0,55 a 0,93; p=0,012);</p> <p>Idade entre 65-74 anos: 0,76 (0,61 a 0,95; p=0,015);</p> <p>Idade ≥75 anos: 0,68 (0,53 a 0,88; p= 0,003).</p>	<p><u>Desfecho primário composto (piora da IC ou morte cardiovascular)</u></p> <p>Sem diabetes</p> <p>Dapagliflozina: 13,2%;</p> <p>Placebo: 17,7%;</p> <p>HR 0,73 (IC95%: 0,60 a 0,88; p=0,002).</p> <p>Com diabetes</p> <p>Dapagliflozina: 20,0%;</p> <p>Placebo: 25,5%;</p> <p>HR 0,75 (IC95%: 0,63 a 0,90; p=0,002).</p>	<p><u>Desfecho primário composto (piora da IC ou morte cardiovascular)</u></p> <p>Não houve diferença significativa entre dapagliflozina e placebo (p>0,05).</p> <p>A comparação de dapagliflozina versus placebo mostrou superioridade significativa para a intervenção para a maioria dos tratamentos prévios.</p> <p>A análise por terapia prévia combinada mostrou resultados similares a monoterapia.</p>	<p><u>Desfecho primário composto (piora da IC</u></p> <p>e FEVE no baseline) foi um preditor significativo de hospitalização e mortalidade (mas não de sintomas) em pacientes com IC com FEVE reduzida;</p> <p>A FEVE não modificou o efeito benéfico da dapagliflozina nos desfechos de mortalidade/morbidade, ou sintomas, em pacientes com IC com FEVE reduzida em geral.</p> <p>FEVE <26%: HR 0,75 (IC95%: 0,59 a 0,95);</p>



FEVE 26% a 30%: HR 0,75 (IC95%: 0,57 a 0,98; p<0,05);

FEVE 31% a 35%: HR 0,67 (IC95%: 0,51 a 0,89; p<0,05);

FEVE >35%: HR 0,83 (IC95%: 0,63 a 1,09; p>0,05).

Morte cardiovascular

FEVE <26%: HR 0,84 (IC95%: 0,61 a 1,14; p>0,05);

FEVE 26% a 30%: HR 0,88 (IC95%:0,62 a 1,27; p>0,05);

FEVE 31% a 35%: HR 0,77 (IC95%: 0,53 a 1,13; p>0,05);

FEVE >35%: HR 0,85 (IC95%: 0,59 a 1,24; p=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 para 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.

Na Tabela 4, a seguir, apresenta-se um resumo das principais características dos estudos incluídos (análise de subgrupos).

Tabela 4 - Resumo das principais características dos estudos incluídos. Adamson et al., 2021³⁴; Butt et al., 2021²⁸; Butt et al., 2021³³; Docherty et al., 2020³⁸.

	Adamson et al., 2021³⁴	Butt et al., 2021²⁸	Butt et al., 2021³³	Docherty et al., 2020³⁸
Desenho	Análise de subgrupo de acordo com índice de massa corporal de pacientes do estudo McMurray et al., 2019 ²¹	Análise de subgrupo de acordo com a etiologia da IC em pacientes do estudo McMurray et al., 2019 ²¹	Análise de subgrupo de acordo com o gênero de pacientes do estudo McMurray et al., 2019 ²¹	Análise de subgrupo de acordo com terapias antiglicêmicas no <i>baseline</i> de pacientes do estudo McMurray et al., 2019 ²¹
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	O benefício do tratamento com dapagliflozina nos resultados clínicos foi consistente em todo o espectro de índice de massa corporal (IMC) dos diferentes pacientes e levou a uma pequena redução no peso em todas as categorias de IMC examinadas.	A dapagliflozina vs. 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.	A dapagliflozina vs. 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 saúde de forma semelhante em homens e mulheres.	As reduções no risco de agravamento da IC e morte cardiovascular com dapagliflozina foram consistentes em uma série antiglicêmicas administradas previamente e em pacientes que não receberam antiglicêmicas.
Limitações	O IMC 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 IMC "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 ²¹ 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.

Na Tabela 5, a seguir, apresenta-se um resumo das principais características dos estudos incluídos (análise de subgrupos).

Tabela 5 - Resumo das principais características dos estudos incluídos. Jackson et al., 2020³⁹; Jhund et al., 2021³²; Serenelli et al., 2020⁴²; Docherty et al., 2021²⁷.

	Jackson et al., 2020 ³⁹	Jhund et al., 2021 ³²	Serenelli et al., 2020 ⁴²	Docherty et al., 2021 ²⁷
Desenho	Análise de subgrupo de acordo com uso de diuréticos de pacientes do estudo McMurray et al., 2019 ²¹	Análise de subgrupo de acordo com a excreção renal de pacientes do estudo McMurray et al., 2019 ²¹	Análise de subgrupo de acordo com a pressão sistólica de pacientes do estudo McMurray et al., 2019 ²¹	Análise de subgrupo de acordo com <i>status</i> de anemia de pacientes do estudo McMurray et al., 2019 ²¹
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	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 ²¹ .	A morbidade, a mortalidade e os sintomas melhoraram com a dapagliflozina vs.o placebo, independentemente da função renal basal.	O efeito da dapagliflozina na pressão arterial sistólica foi pequeno em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida.	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 alta equivalente à furosemida não estavam disponíveis para todos os pacientes; não haviam 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 ²¹ .	A eritropoietina, hepcidina, ferritina, massa de hemácias e contagem de reticulócitos não foram medidas no DAPA-HF ²¹ ; 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.

Na Tabela 6, a seguir, apresenta-se um resumo das principais características dos estudos incluídos (análise de subgrupos).

Tabela 6 – Resumo das principais características dos estudos incluídos. Shen *et al.*, 2021⁴¹; Solomon *et al.*, 2020⁴⁰; Yeoh *et al.*, 2021³⁰.

	Shen <i>et al.</i> , 2021 ⁴¹	Solomon <i>et al.</i> , 2020 ⁴⁰	Yeoh <i>et al.</i> , 2020 ³⁰
Desenho	Análise de subgrupo de acordo com uso de medicamentos mineralocorticoides de pacientes do estudo McMurray <i>et al.</i> , 2019 ²¹	Análise de subgrupo de acordo com tratamento com sacubitril/valsartana de pacientes do estudo McMurray <i>et al.</i> , 2019 ²¹	Análise de subgrupo de acordo com as características no baseline dos pacientes do estudo McMurray <i>et al.</i> , 2019 ²¹
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	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> .	O efeito da dapagliflozina foi semelhante em pacientes que estavam ou não tomando sacubitril/valsartana no <i>baseline</i> .	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 + dapagliflozina são terapias incrementais, não foi comprovada.	Os pacientes com IC de novo foram excluídos do DAPA-HF ²¹ ; a duração da IC foi documentada categoricamente no banco de dados, portanto, não pode ser avaliada como uma variável contínua; falta de verificação independente da duração da IC, conforme relatado pelos investigadores.

IC: insuficiência cardíaca; ECR: ensaio clínico randomizado.

6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Desfecho composto de piora da IC ou morte por causa cardiovascular

No estudo pivotal de McMurray *et al.*, 2019²¹, 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<0,001).

Desfecho composto de hospitalização por IC ou morte cardiovascular

No estudo pivotal de McMurray *et al.*, 2019²¹, a dapagliflozina reduziu o tempo até hospitalização por IC ou óbito por causa cardiovascular em 25% (HR 0,75; IC 95%: 0,65 a 0,85; p<0,001).

Número total de hospitalizações por IC ou mortes cardiovasculares

Houve 567 eventos iniciais e recorrentes no total (340 hospitalizações por IC e 227 mortes por causas cardiovasculares em 382 pacientes) no grupo dapagliflozina e 742 eventos totais (469 hospitalizações por insuficiência

cardíaca e 273 mortes por causas cardiovasculares em 495 pacientes) no grupo placebo (HR 0,75; IC 95%: 0,65 a 0,88; $p < 0,001$)²¹.

Sintomas

A mudança da linha de base para oito meses na pontuação total de sintomas foi avaliada por meio do questionário de cardiomiopatia de Kansas City, que é pontuada em uma escala de 0 a 100, com uma pontuação mais alta indicando menos sintomas e uma mudança \geq cinco considerados clinicamente significativos. O aumento na pontuação total de sintomas no questionário (indicando menos sintomas) foi maior no grupo dapagliflozina do que no grupo placebo entre o início e o oitavo mês. Mais pacientes no grupo dapagliflozina do que no grupo placebo tiveram um aumento de pelo menos cinco pontos (a diferença minimamente importante) na pontuação total (58,3% versus 50,9%; *Odds Ratio* 1,15; IC95%: 1,08 a 1,23) e menos tiveram deterioração significativa (25,3% versus 32,9%; *Odds Ratio* 0,84; IC 95%: 0,78 a 0,90; $P < 0,001$)²¹.

Desfecho composto de piora da função renal

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. Este desfecho foi reportado por 28 pacientes (1,2%) no grupo dapagliflozina e por 39 pacientes (1,6%) no grupo placebo (HR 0,71; IC 95%: 0,44 a 1,16; $p > 0,05$)²¹.

6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Morte por todas as causas

Um total de 276 pacientes (11,6%) no grupo dapagliflozina e 329 pacientes (13,9%) no grupo placebo morreram por qualquer causa (HR 0,83; IC 95%, 0,71 a 0,97; $p < 0,05$)²¹.

Segurança

Eventos adversos graves relacionados à depleção de volume ocorreram em 29 pacientes (1,2%) no grupo dapagliflozina e em 40 pacientes (1,7%) no grupo placebo ($p = 0,23$). Eventos adversos renais graves ocorreram em 38 pacientes (1,6%) no grupo dapagliflozina e em 65 pacientes (2,7%) no grupo placebo ($p = 0,009$)²¹.

6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando-se a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)⁵⁰ (Anexo 2). Os desfechos foram obtidos do estudo de McMurray *et al.*, 2019²¹. Uma vez que o estudo apresentou esquema de randomização e cegamento adequados, análise dos desfechos por comitê independente cego; que as análises dos desfechos foram realizadas de acordo com o princípio de intenção de tratar; que as perdas de seguimento foram mínimas e não houve relato seletivo de desfecho; que o tamanho de amostra apresentou poder estatístico adequado para testar a hipótese referente aos desfechos. A qualidade da evidência foi considerada como alta para todos os desfechos avaliados (Tabela 7).

Tabela 7 – Avaliação da qualidade da evidência pelo GRADE, considerando-se o estudo de McMurray *et al.*, 2019²¹.

Certainty assessment							
Nº dos estudos	Delineamento 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

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os resultados encontrados mostram alta qualidade da evidência para todos os desfechos avaliados. A dapagliflozina quando adicionada ao tratamento padrão em pacientes com IC com uma fração de ejeção reduzida proporcionou melhorias na morbidade e mortalidade demonstradas no estudo DAPA-HF²¹, sendo uma opção de tratamento adicional para pacientes já estabelecidos na terapia otimizada que permanecem sintomáticos.

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O demandante apresentou um modelo desenvolvido para avaliar a razão de custo-efetividade (custo-utilidade) e custo-minimização para a incorporação de dapagliflozina como tratamento adicional à terapia padrão com IECA/ARA II +/- betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides em pacientes adultos com IC apresentando fração de ejeção reduzida ($\leq 40\%$) e sintomáticos mesmo em uso da terapia padrão. No Quadro 9 a seguir, são apresentadas as características gerais da análise econômica apresentada.

Quadro 9 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Análise de custo-efetividade (custo-utilidade) e custo-mimização	Adequado
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção Comparador) X	<p>Na análise de custo-utilidade: Dapagliflozina + IECA/ARA II +/- betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides [tratamento padrão no SUS] - (Intervenção) versus Tratamento padrão atualmente disponível no SUS (IECA/ARA II +/- betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides) - [comparador] e;</p> <p>Na análise de custo-minimização: Dapagliflozina + IECA/ARA II +/- betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides [tratamento padrão no SUS] - (Intervenção) versus Sacubitril/valsartana + IECA/ARA II +/- betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides [tratamento padrão no SUS] - (Comparador)</p>	<p>Adequado - a análise de custo-utilidade é adequada para avaliar se a adição de dapagliflozina ao tratamento padrão é custo-efetiva.</p> <p>Adequado: o demandante demonstra igualdade de eficácia clínica e segurança entre dapagliflozina e sacubitril/valsartana adicionada ao tratamento padrão, nesse caso se justifica a análise de custo-minimização.</p>
População em estudo e Subgrupos	Pacientes adultos (≥ 18 anos) com IC (classe funcional NYHA de II a IV), fração de ejeção reduzida ($\leq 40\%$) e em tratamento com terapia padrão (IECA/ARA II +/- betabloqueadores, diuréticos e antagonista de mineralocorticoides)	Adequado
Desfecho(s) de saúde utilizados	Utilidades pelos quartis do instrumento KCCQ-TSS (qualidade de vida relacionada à IC): 0 – <58, 58 – <77, 77 – <92, 92 – 100, onde pontuações mais altas representam melhor status de saúde.	Adequado para a condição em análise
Horizonte temporal	Por toda a vida, empregando-se modelo de sobrevivência particionado, para reproduzir o ciclo de	Adequado

	vida até a morte	
Taxa de desconto	5% ao ano para custos e desfechos	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Medidas da efetividade	Qualidade de vida (QALY - como Utilidade KCCQ-TSS) e anos de vida salvos Mortalidade por causa cardiovascular (medidapor AVG) Segurança (medida indireta)	Adequado
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Quartis do instrumento KCCQ-TSS (qualidade devida relacionada à IC): 0 – <58, 58 – <77, 77 – <92, 92 – 100.	Adequado
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos, incluindo o custo de tratamento, custo de progressão e custo de fim de vida.	Adequado
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais	Adequado
Método de modelagem	Modelo de microssimulação desenvolvido no Microsoft Excel® para estimar resultados clínicos e econômicos ao longo da vida associados.	Adequado
Pressupostos do modelo	<ul style="list-style-type: none"> - Estados de saúde (KCCQ-TSS): estratificados pela presença de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). - Pacientes que interromperam o tratamento com dapagliflozina tiveram a mesma taxa de descontinuação dos pacientes recebendo tratamento padrão. - 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 de tratamento foi modelada como uma probabilidade constante por ciclo de 0,7. - A incidência de visitas à emergência por IC foi considerada constante para todos os pacientes, não ajustado por covariáveis. - 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. - O custo de manejo da IC foi considerado constante nos estados de saúde dos quartis do KCCQ-TSS 	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Determinístico e probabilístico	Adequado

A estrutura do modelo conduzida pelo demandante incluiu dados que controlam a transição entre os estados de saúde 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 FEV $\leq 40\%$), foram obtidos a partir do estudo DAPA-HF. ⁽²¹⁾ Para o cenário alternativo de comparação entre dapagliflozina e sacubitril-valsartana (em caso de população sintomática apesar do uso “otimizado” do tratamento padrão), o demandante ressalta que a análise de comparação indireta MAIC não demonstrou diferença estatística entre os resultados de eficácia e segurança (estudos DAPA-HF ⁽²¹⁾ e PARADIGM-HF

⁽⁵⁰⁾ e por isso, os resultados foram apresentados como resultados de análise de custo-minimização.

Os estados de transição de saúde, representados por quartis do instrumento KCCQ-TSS foram baseadas em distribuições multinominais específicas de tratamento ajustadas para os dados de contagem de transição de pacientes individuais, bem como as taxas de eventos clínicos (baseadas na análise do tempo até o evento) são provenientes do ensaio DAPA-HF ⁽²¹⁾. A probabilidade mensal de transição entre os estados de saúde definidos pelos quartis KCCQ-TSS é mostrada na Tabela 8. Na Figura 5 a seguir, a estrutura do modelo adotado pelo demandante, pode ser observada.

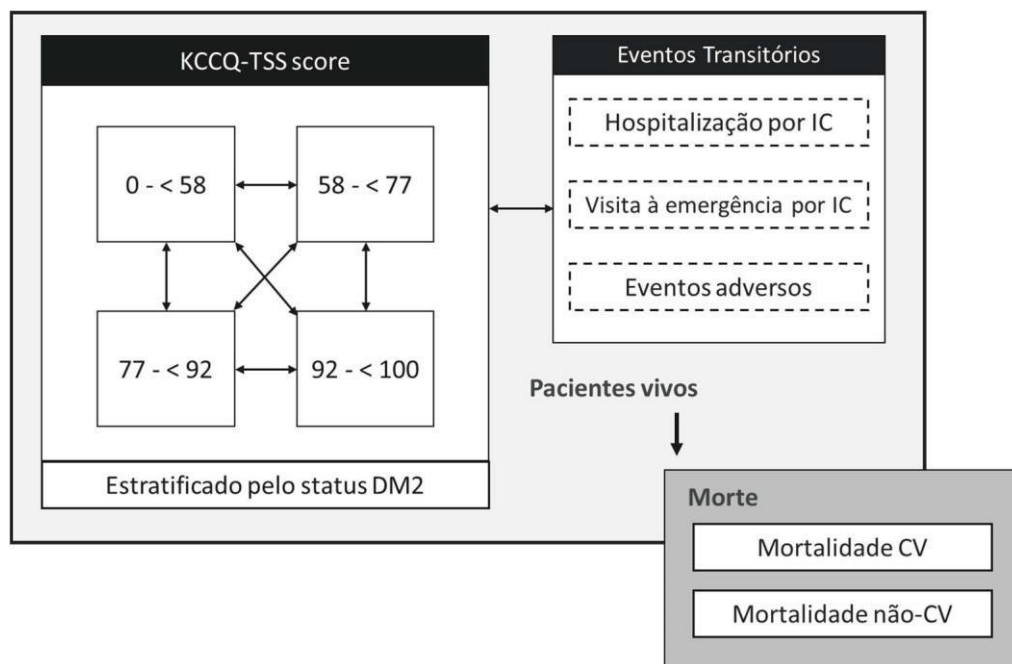


Figura 5 - Estrutura do modelo da avaliação econômica.

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. **Fonte:** Dossiê do demandante.

Tabela 8 – Probabilidades de transição anual, considerando-se 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. **Fonte:** Dossiê do demandante

A mortalidade cardiovascular foi derivada por meio de análise paramétrica da sobrevida, considerando as características do paciente como covariáveis, sendo exploradas as distribuições Weibull, log-logística, log-normal e Gompertz. 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. A tábua de mortalidade brasileira e os dados de óbitos por causas cardiovasculares foram utilizados para informar a mortalidade em cada ciclo do modelo.

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. Foi realizada uma análise multivariada usando todas as covariáveis para avaliar quais covariáveis eram ainda influentes após o ajuste multivariável, para identificar quais seriam preditivas de hospitalização e visitas à emergência por IC. Com isso, através da análise paramétrica da sobrevida obteve-se os valores de HR para dapagliflozina + 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.

Os valores de utilidades dos estados de saúde dos quartis KCCQ-TSS foram calculados com base nos dados do estudo DAPA-HF ⁽²¹⁾ 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. O demandante propõe decréscimos de utilidade dos eventos adversos e outros parâmetros aplicados multiplicativamente de acordo com os valores utilizados nas diretrizes do NICE e provenientes da literatura, como mostra a Tabela 9, a seguir.

Tabela 9 – Valores de utilidades, conforme quartis KCCQ-TSS e desiutilidades aplicadas, segundo comorbidades e eventos adversos.

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 hiplicêmicos	-0.014 (0.001)	DAPA-HF
Fraturas	-0.149 (0.033)	Currie et al. (2006); Beaudet et al. (2014) ^(51,52)
Cetoacidose diabética	-0.009 (0.010)	DAPA-HF
Amputação	-0.280 (0.053)	Peasgood <i>et al.</i> (2016) ⁽⁵³⁾

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. **Fonte:** Dossiê do demandante (modificado)

O demandante considerou os custos associados aos tratamentos com dapagliflozina e com o comparador (terapia padrão), além dos custos atribuídos nos estados de saúde do modelo, levando 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. Os preços dos medicamentos foram obtidos utilizando a média ponderada de compras públicas obtidas com registros no Banco de Preços em Saúde de 18/02/2020 a 18/08/2020. Para a dapagliflozina, foi considerado o preço proposto pelo fabricante de dapagliflozina 10 mg de R\$ 66,59 (considerando ICMS 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. Na Tabela 10 estão apresentados todos os custos anuais e posologias dos tratamentos utilizados no modelo econômico.

Tabela 10 – Posologias e custos dos tratamentos da IC.

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: miligramas. *Valor proposto para incorporação considerando ICMS18%. **Fonte:** Dossiê do demandante

Considerou-se os percentuais utilizados de cada medicamento com base no estudo DAPA-HF ⁽²¹⁾, tanto para o tratamento padrão quanto para os pacientes elegíveis ao tratamento com sacubitril-valsartana (em substituição à IECA ou

ARA II), adicionado ao custo do tratamento com diurético, betabloqueador e antagonista de mineralocorticoide. Sendo tratamento com betabloqueador (carvedilol) e diurético (furosemida) considerados terapias de *background*, seus custos foram imputados tanto no braço de dapagliflozina + padrão de tratamento como no braço dos comparadores. A Tabela 11 resume os percentuais e o valor anual para o padrão de tratamento e o tratamento com sacubitril-valsartana aplicados na análise apresentada. 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.

Tabela 11 – Percentuais e o valor anual para o padrão de tratamento e o tratamento com sacubitril-valsartana aplicados na análise econômica.

Medicamento	%	Custo total ponderado
Padrão de tratamento		
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

Fonte: Dossiê do demandante

O custo da morte por IC foi estimado de acordo com os dados atuais do TABNET referentes ao número de registros de custo total com óbitos considerando os seguintes CID: 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. 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. Na Tabela 12 pode ser observado os custos anuais para cada estado de saúde do modelo.

Tabela 12 – Custos anuais para os respectivos estados de saúde considerados na análise de custo-utilidade.

Estado de Saúde	Valor	Custo
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. Fonte: Dossiê do demandante (modificada)

O modelo incorpora os custos associados a eventos adversos por meio da aplicação de custos pontuais relacionados a cada um deles. Esses custos foram levantados através de microcusteio, utilizando-se a incidência de cada um dos eventos para cada um dos comparadores e calculou-se o custo total dos mesmos em cada braço. Os custos totais com cada um dos eventos adversos são mostrados na Tabela 13.

Tabela 13 – Custo total de eventos adversos utilizados na análise econômica.

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

Fonte: Dossiê do demandante

Resultados

O desfecho principal analisado pelo demandante foi o de anos de vida salvos. Os resultados de custo e utilidade do modelo foram avaliados ao longo de um horizonte de tempo *lifetime*. Os dados da comparação entre dapagliflozina *versus* tratamento padrão e dapagliflozina *versus* sacubitril + valsartana adicionado ao tratamento padrão, consideram o horizonte de tempo para a vida toda (*lifetime*). Na Tabela 14 a seguir, são apresentados resultados de RCUI (RCEI)/QALY e por anos de vida, onde o cenário considerou a adição de dapagliflozina à terapia padrão (IECA ou ARA II, com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides) vs. padrão de tratamento atual.

Tabela 14 – Resultados da análise de custo-utilidade no cenário de dapagliflozina + padrão de tratamento vs padrão de tratamento.

Comparador	Dapagliflozina + tratamento padrão	Tratamento padrão	Incremental
Custos diretos totais	R\$ 17.659,00	R\$ 13.677,00	R\$ 3.983,00
Anos de Vida	5,811	5,292	0,52
QALYs	4,32	3,891	0,428
RCEI (R\$/QALY)	-	-	R\$ 9.296,00
RCEI (R\$/Anos de vida salvos)	-	-	R\$ 7.661,00

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; QALY: *Quality-adjusted life year* = Anos de Vida ajustados à qualidade. Fonte: Dossiê do demandante (modificado)

Como pode ser observado, com a adição de dapagliflozina à terapia padrão, estimou-se ganhos em relação aos anos de vida (0,52 anos incrementais) com RCEI (RCUI) de R\$ 7.661,00 por ano de vida salvo, enquanto que para o desfecho de anos de vidas salvos ajustados à qualidade (QALY), a adição de dapagliflozina gerou ganhos de 0,428 QALY incrementais, com RCEI (RCUI) de R\$ 9.296,00/QALY. Considerando-se a análise de custo-minimização (Tabela 15), os resultados comparando-se a dapagliflozina + terapia padrão (IECA ou ARA II, com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides) *versus* sacubitril/valsartana + tratamento padrão em análise de custo- minimização, mostram que empregando-se apenas os dados de custos diretos de tratamento das duas alternativas, houve uma economia de recursos financeiros de R\$ 7.099,00 por paciente a cada ano.

Tabela 15 – Resultados da análise de custo-minimização comparando dapagliflozina + terapia padrão *versus* sacubitril/valsartana + tratamento padrão.

	Dapagliflozina + tratamento padrão	Sacubitril/valsartana + tratamento padrão	Incremental
Custos diretos totais	R\$ 17.822,00	R\$ 24.922,00	-R\$ 7.099,00

Fonte: Dossiê do demandante

Análise de sensibilidade

Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística 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, sendo calculada e apresentada por meio de 1000 simulações e considerada para os resultados da análise de custo-efetividade da comparação entre dapagliflozina *versus* tratamento padrão, considerando o desfecho QALY. Os resultados estão apresentados na Figura 6. Os resultados mantiveram-se coerentes com aqueles apresentados no cenário base, já que a grande maioria das simulações teve resultado no quadrante I (maior custo e maior efetividade incremental).

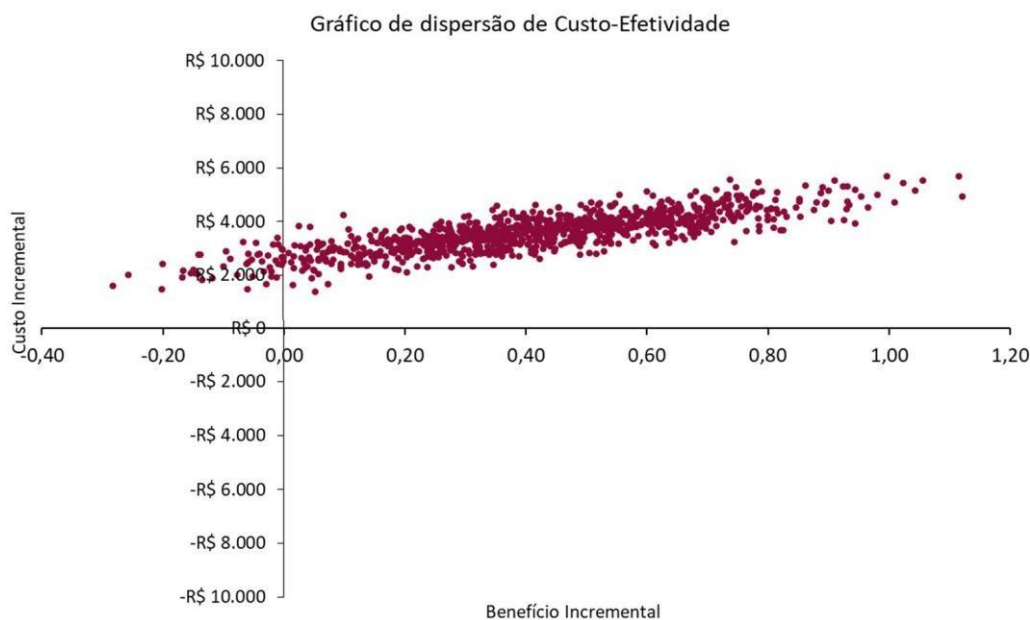


Figura 6 - Diagrama de custo-efetividade comparando-se dapagliflozina vs. tratamento padrão, demonstrando simulações referentes à análise de sensibilidade probabilística.

Fonte: Dossiê do demandante

Utilizando-se um limite de disposição a pagar de R\$ 105.516,00 por paciente, equivalente a três vezes o PIB per capita nacional no ano de 2020, observou-se, através da curva de probabilidade de custo-efetividade (Figura 7), que a adição de dapagliflozina à terapia padrão tem alta probabilidade de ser custo-efetiva.

Probabilidade de Custo-Efetividade

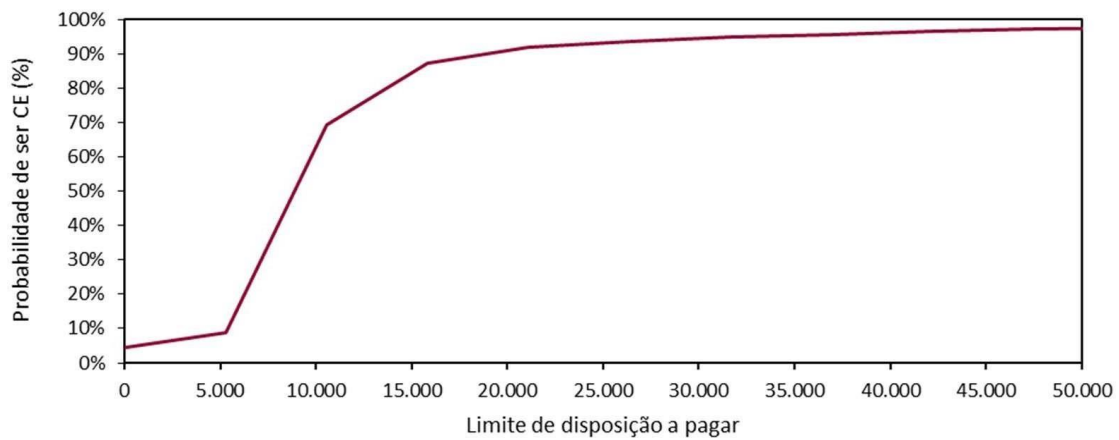


Figura 7 - Curva de aceitação com demonstração da curva de “disposição a pagar”, considerando 3 PIBs per capita.

Fonte: Dossiê do demandante

7.1.1.1.1 Análise de sensibilidade univariada

Nesta análise cada variável numérica do modelo sofreu variação ao longo de um intervalo específico para medir seu impacto na relação de custo-utilidade. Os parâmetros incluídos no gráfico de tornado (Figura 8) foram variados em +/- 20% para avaliar o impacto relativo desses parâmetros na estimativa da análise econômica.

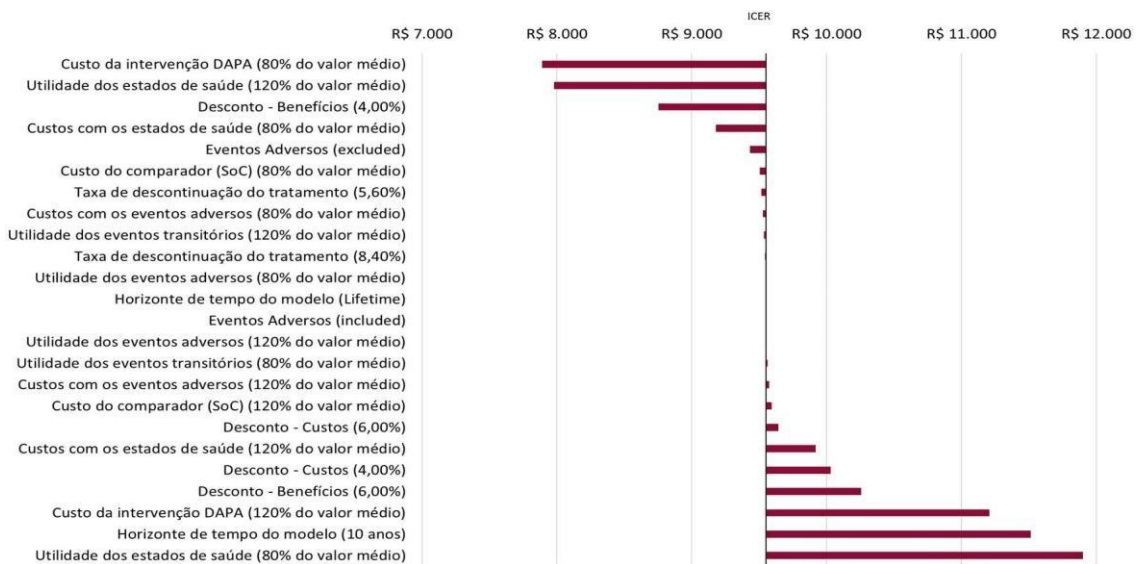


Figura 8 - Gráfico de tornado relativo à análise de sensibilidade univariada da avaliação de custo-utilidade.

SoC: *Standard of Care* = padrão de tratamento; DAPA = dapagliflozina. Fonte: Dossiê do demandante.

Observa-se que os valores de custo com a dapagliflozina, 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 nos resultados, no entanto, nota-se que mesmo no pior cenário, o resultado de RCUI não ultrapassa R\$ 12.000,00 continuando a ser uma alternativa com boa relação de custo-efetividade.

Análise de impacto orçamentário (AIO)

O modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido para simular o impacto financeiro da incorporação de dapagliflozina em pacientes adultos apresentando IC com FE reduzida, sob a perspectiva do SUS, estimando a quantidade de recursos necessários para viabilizar a incorporação 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, 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

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

Para o cálculo da população atualmente elegível à sacubitril/valsartana, considerou-se a população total ≥ 18 e < 75 anos no 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 16. Por fim, considerou-se ainda apenas aqueles pacientes com taxa de filtração glomerular $\geq 30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ 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 $< 30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ou com DM1 foram excluídos do ECR dapa HF (3).

Tabela 16 – Funil de pacientes elegíveis à intensificação do tratamento com sacubitril/valsartana.

Parâmetros	Valor	Fonte
População Brasil ≥ 18 e < 75 anos	158.255.554	IBGE
Prevalência geral IC	1,15%	PNS, 2013
Pacientes FEVE $\leq 35\%$	50,00%	Relatório de recomendação de sacubitril /valsartana ⁽⁵⁴⁾

NYHA II	59,50%	Stephen J <i>et al.</i> , 2021 ⁽⁵⁵⁾
Sintomáticos apesar de tratamento otimizado	30%	Relatório de recomendação de sacubitril/valsartana ⁽⁵⁴⁾
% Pacientes que usam IECA/ARA II	93,09%	Tardin <i>et al.</i> , 2013 ⁽⁵⁶⁾
BNP elevado	76%	Relatório de recomendação de sacubitril/valsartana ⁽⁵⁴⁾
% Taxa de filtração glomerular $\geq 30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$	96,50%	Khariton <i>et al.</i> , 2018 ⁽⁵⁷⁾
% da população com DM1	1,36%	Gustafsson, 2004 ⁽⁵⁸⁾
População elegível 2021	83.038	

Fonte: Dossiê do demandante 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.

Por outro lado, para o cálculo da população não elegível à sacubitril/valsartana, o número de pacientes foi calculado a partir do total da população brasileira com 18 – 74 anos. 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 $\leq 35\%$ 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 $< 30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ e com DM1. Para o cálculo da população total elegível nos próximos 5 anos (Tabela 17), o demandante utilizou uma taxa de aumento da prevalência de IC anual de 2,12%.⁽¹⁷⁾ Para o cálculo do impacto, foi simulado um *fluxo de pacientes* para definir a quantidade de pacientes tratados por ano, levando em consideração os pacientes incidentes/ano.

Tabela 17 – População total elegível à dapagliflozina + tratamento padrão.

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

Fonte: Dossiê do demandante

Market-share

O demandante propôs três 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 (Tabela 18):

- No **cenário 1** a adoção gradual de 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 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 dapagliflozina + padrão de tratamento (100%) ao longo do período de 5 anos.

Tabela 18 – Apresentação dos três cenários de *market share* em pacientes não elegíveis a sacubitril/valsartana para a adoção de dapagliflozina + padrão de tratamento.

Cenário 1	2022	2023	2024	2025	2026
Tratamento padrão (TP)	90%	80%	70%	60%	50%
Dapagliflozina + TP	10%	20%	30%	40%	50%
Cenário 2	2022	2023	2024	2025	2026
Tratamento padrão	60%	50%	35%	20%	10%
Dapagliflozina + TP	40%	50%	65%	80%	90%
Cenário 3	2022	2023	2024	2025	2026
Tratamento padrão	0%	0%	0%	0%	0%
Dapagliflozina + TP	100%	100%	100%	100%	100%

Fonte: Dossiê do demandante. TP = Tratamento padrão

Resultados

Os resultados da AIO podem ser vistos nas Tabelas 19 a 21, de acordo com cada um dos cenários de adoção de dapagliflozina no SUS. Pode-se observar que a intensificação do tratamento com a adição de dapagliflozina à terapia padrão, em todos os cenários, apresentou uma redução no impacto orçamentário para a população que **preenche** os critérios de elegibilidade de sacubitril/valsartana, atualmente constantes no PCDT para IC. Já na população que hoje **não preenche** os critérios para sacubitril/valsartana e há apenas a disponibilidade de tratamentos padrão disponíveis no SUS, a adição de dapagliflozina à terapia padrão (IECA ou ARA II, betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides), representou um incremento no impacto orçamentário.

Tabela 19 – Resultados da análise de impacto orçamentário (em R\$) – cenário 1.

Cenário	2022	2023	2024	2025	2026	Acumulado
Referência (pop. elegível a sacubitril/valsartana)	R\$296.874.073,00	R\$259.303.455,00	R\$256.101.078,00	R\$224.992.577,00	R\$195.633.361,00	R\$1.232.904.544,00
Projetado (pop. elegível a sacubitril/valsartana)	R\$297.656.960,00	R\$263.257.334,00	R\$252.486.909,00	R\$218.655.235,00	R\$186.798.628,00	R\$1.218.855.066,00
Incremental (pop. elegível a sacubitril/valsartana)	R\$782.887,00	R\$3.953.879,00	-R\$3.614.169,00	-R\$6.337.343,00	-R\$8.834.733,00	-R\$14.049.478,00
Referência (pop. elegível a sacubitril/valsartana)	R\$255.786.421,00	R\$223.516.116,00	R\$216.861.325,00	R\$187.506.909,00	R\$160.997.647,00	R\$1.044.668.419,00
Projetado (pop. não Elegível a sacubitril/valsartana)	R\$263.097.198,00	R\$239.595.820,00	R\$232.373.031,00	R\$205.727.786,00	R\$181.130.508,00	R\$1.121.924.344,00
Incremental (pop. não Elegível a sacubitril/valsartana)	R\$7.310.777,00	R\$16.079.704,00	R\$15.511.706,00	R\$18.220.877,00	R\$20.132.861,00	R\$77.255.925,00
Incremental total	R\$8.093.664,00	R\$20.033.583,00	R\$11.897.537,00	R\$11.883.534,00	R\$11.298.128,00	R\$63.206.447,00

Fonte: Dossiê do demandante

Pode-se observar que a análise estimou um custo incremental total acumulado em 5 anos de R\$ 63.206.447,00 para o cenário 1.

Tabela 20 – Resultados da análise de impacto orçamentário (em R\$) – cenário 2.

Cenário	2022	2023	2024	2025	2026	Acumulado
Referência (pop. elegível a sacubitril/valsartana)	R\$296.874.073,00	R\$259.303.455,00	R\$256.101.078,00	R\$224.992.577,00	R\$195.633.361,00	R\$1.232.904.544,00
Projetado (pop. elegível a sacubitril/valsartana)	R\$300.005.621,00	R\$269.200.857,00	R\$248.300.293,00	R\$212.350.149,00	R\$179.752.164,00	R\$1.209.609.084,00
Incvremental (pop. elegível a sacubitril/valsartana)	R\$3.131.548,00	R\$9.897.402,00	-R\$7.800.785,00	-R\$12.642.428,00	-R\$15.881.197,00	-R\$23.295.460,00
Referência (pop. elegível à sacubitril/valsartana)	R\$255.786.421,00	R\$223.516.116,00	R\$216.861.325,00	R\$187.506.909,00	R\$160.997.647,00	R\$1.044.668.419,00
Projetado (pop. não elegível à sacubitril/valsartana)	R\$285.029.529,00	R\$263.947.859,00	R\$250.872.726,00	R\$224.497.358,00	R\$198.039.327,00	R\$1.222.386.800,00
Incremental (pop. não elegível à sacubitril/valsartana)	R\$29.243.108,00	R\$40.431.743,00	R\$34.011.401,00	R\$36.990.449,00	R\$37.041.680,00	R\$177.718.381,00
Incremental total	R\$32.374.656,00	R\$50.329.145,00	R\$26.210.616,00	R\$24.348.021,00	R\$21.160.483,00	R\$154.422.921,00

Fonte: Dossiê do demandante

Pode-se observar que a análise estimou um custo incremental total acumulado em 5 anos de R\$154.422.921,00 para o cenário 2.

Tabela 21 – Resultados da análise de impacto orçamentário (em R\$) – cenário 3.

Cenário	2022	2023	2024	2025	2026	Acumulado
Referência (pop. elegível a sacubitril/valsartana)	R\$296.874.073,00	R\$259.303.455,00	R\$256.101.078,00	R\$224.992.577,00	R\$195.633.361,00	R\$1.232.904.544,00
Projetado (pop. elegível a sacubitril/valsartana)	R\$304.702.944,00	R\$279.115.197,00	R\$244.182.029,00	R\$209.288.876,00	R\$178.076.860,00	R\$1.215.365.905,00
Incremental (pop. elegível a sacubitril/valsartana)	R\$7.828.870,00	R\$19.811.742,00	-R\$11.919.049,00	-R\$15.703.702,00	-R\$17.556.501,00	-R\$17.538.639,00
Referência (pop. elegível a sacubitril/valsartana)	R\$255.786.421,00	R\$223.516.116,00	R\$216.861.325,00	R\$187.506.909,00	R\$160.997.647,00	R\$1.044.668.419,00
Projetado (pop. não elegível a sacubitril/valsartana)	R\$328.894.191,00	R\$304.689.579,00	R\$270.184.847,00	R\$235.398.506,00	R\$204.257.874,00	R\$1.343.424.997,00
Incremental (pop. não elegível a sacubitril/valsartana)	R\$73.107.770,00	R\$81.173.462,00	R\$53.323.522,00	R\$47.891.596,00	R\$43.260.227,00	R\$298.756.578,00
Incremental total	R\$80.936.641,00	R\$100.985.205,00	R\$41.404.474,00	R\$32.187.895,00	R\$25.703.726,00	R\$281.217.939,00

Fonte: Dossiê do demandante

Como pode ser observado, para o cenário 3 a análise estimou um custo incremental total acumulado em 5 anos de R\$ 281.217.939,00.

Análise de Sensibilidade Univariada

Foi apresentada uma análise de sensibilidade univariada com os parâmetros incluídos variando em +/- 25% para avaliar o impacto relativo desses parâmetros na estimativa do impacto orçamentário. Os resultados das análises de sensibilidade para podem ser vistos nos gráficos de tornado a seguir.

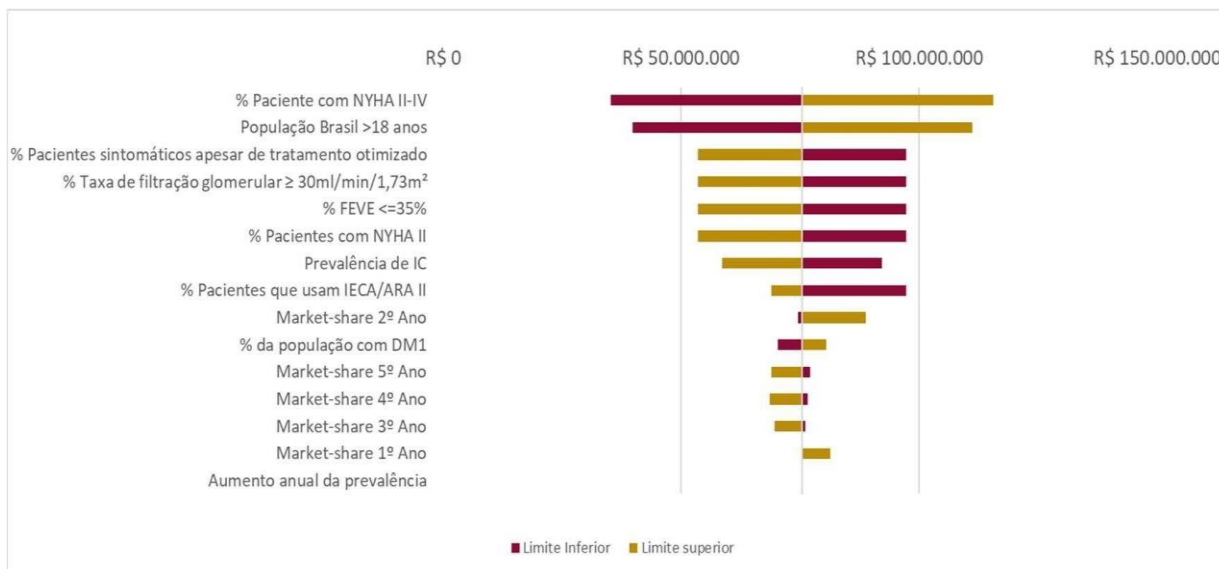


Figura 9 - Análise de sensibilidade univariada – cenário 1.

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. **Fonte:** Dossiê do demandante.

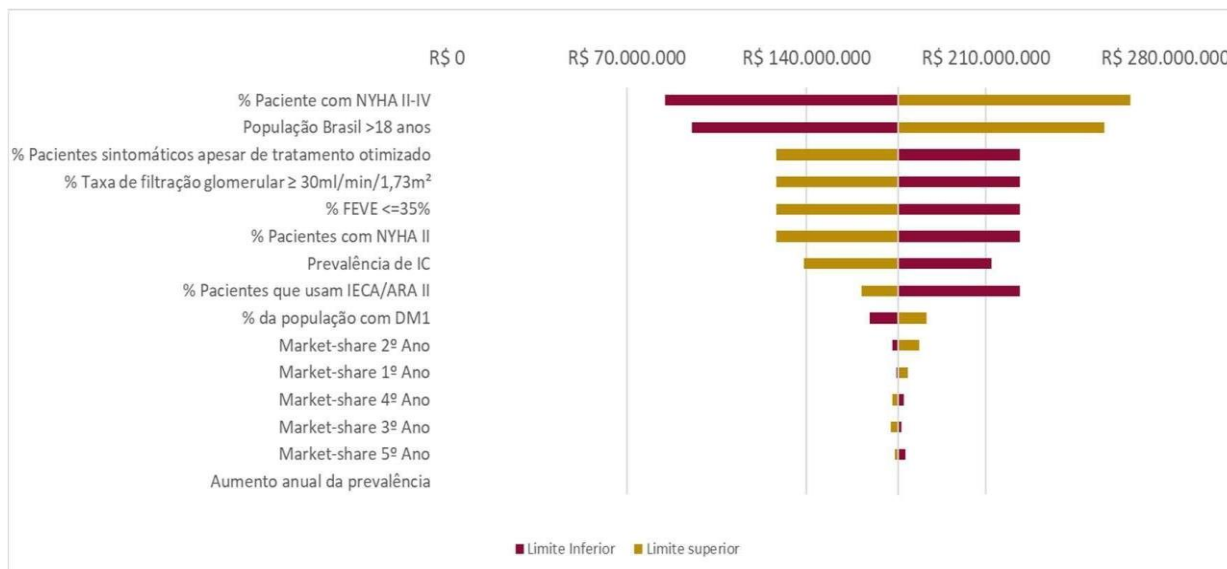


Figura 10 - Análise de sensibilidade univariada – cenário 2.

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. **Fonte:** Dossiê do demandante.

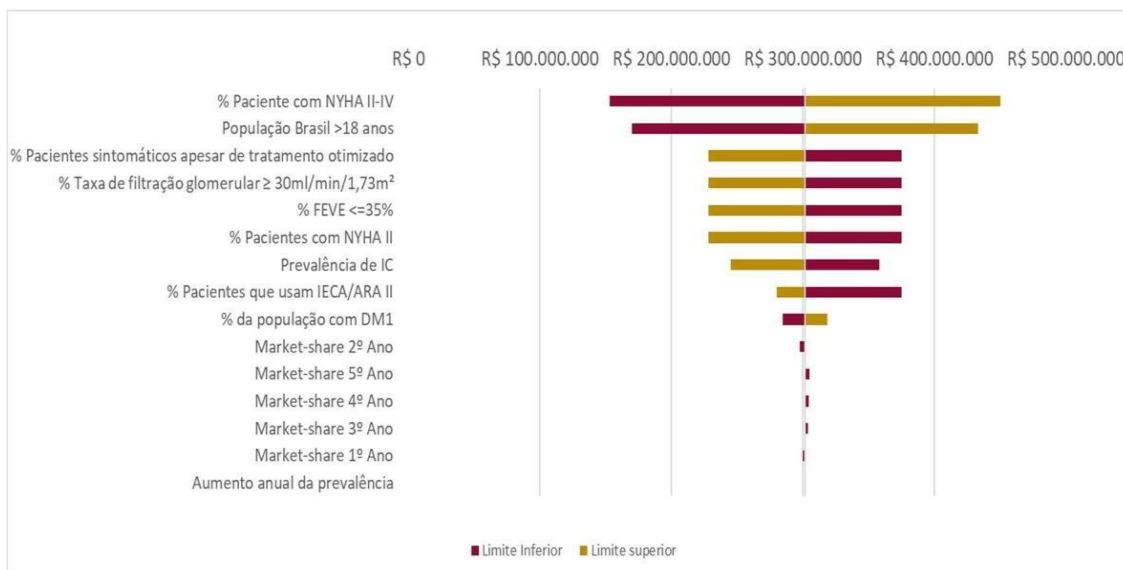


Figura 11 - Análise de sensibilidade univariada – cenário 3.

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. **Fonte:** Dossiê do demandante.

A análise econômica sugere que a dapagliflozina, associada ao tratamento padrão *versus* o tratamento padrão isolado, traz benefícios em relação à eficácia e apresenta-se como uma opção custo-efetiva. A análise complementar da comparação entre adicionar dapagliflozina ao tratamento padrão *versus* substituir por sacubitril/valsartana demonstrou não haver diferença na eficácia entre as duas alternativas, no entanto, na análise de custo-minimização, foi possível observar um potencial benefício monetário da incorporação de dapagliflozina.

8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca sobre a recomendação de utilização da dapagliflozina em pacientes adultos com IC com FEVE $\leq 40\%$ com NYHA II-IV sintomáticos apesar do uso de terapia padrão com IECA ou ARA II, com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides, em outras agências de ATS. As recomendações para a mesma situação clínica descrita pelo demandante e suas restrições, para cada agência, estão listadas abaixo:

- o **National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - Inglaterra:** a dapagliflozina foi recomendada em fevereiro de 2021 como uma opção para o tratamento da IC crônica sintomática com fração de ejeção reduzida em adultos, apenas se for usada como um complemento ao tratamento padrão otimizado com: a) IECA ou ARA II, com betabloqueadores e, se tolerado, e antagonista do receptor de mineralocorticoides ou; b) sacubitril/ valsartan, com beta-bloqueadores e, se tolerado, antagonista do receptor de mineralocorticoides⁵⁹.
- o **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) - Canadá:** a agência canadense aprovou, em janeiro de 2021, o reembolso de dapagliflozina como adjuvante à terapia padrão apenas de pacientes adultos com IC, NYHA II e III, sendo terapia padrão betabloqueadores, IECA ou ARA II ou sacubitril/valsartana, mais antagonista do receptor de mineralocorticoides⁶⁰.

- **The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) – Austrália:** não foi identificada recomendação sobre a utilização da dapagliflozina em pacientes com IC para o sistema de saúde australiano⁶¹.
- **Scottish Medicines Consortium (SMC) - Escócia:** a tecnologia está recomendada para uso em pacientes adultos para o tratamento da IC crônica sintomática com fração de ejeção reduzida⁶².

9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com IC com FEVE≤40%, NYHA II-IV e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão. A busca foi realizada em fevereiro de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- CliniCalTrials: **reduced ejection fraction** | Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | **Heart Failure** | Adult, Older Adult | Phase 3, 4
- Cortellis: Current Development Status (Indication (**Cardiac failure**) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)) AND Any Text ("**reduced AND ejection AND fraction**").

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4, inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias. Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **três** tecnologias para compor o esquema terapêutico de adultos com IC com FEVE≤40%, NYHA II-IV e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão (Quadro 10).

Quadro 10 - Medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com IC com fração de ejeção reduzida.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para IC com fração de ejeção reduzida
Empagliflozina	Inibidor de SGLT2	Oral	Fase 3 ^a	Anvisa/FDA/EMA: 2021
Vericiguat	Estimulador de sGC	Oral	Fase 3 ^a	Anvisa: Sem registro FDA/EMA: 2021
Omecamtiv Mecarbil	Estimulador de miosina	Oral	Fase 3 ^a	Anvisa/FDA/EMA: Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em fevereiro de 2022.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; sGC – guanilato ciclase; SGLT2 – Cotransportador de sódio-glicose do tipo 2. ^a Completo

Empagliflozina é um inibidor do cotransportador de sódio-glicose do tipo 2 (SGLT2), mecanismo de ação similar àquele da tecnologia em avaliação neste relatório (dapagliflozina)⁶³. O medicamento foi registrado na Anvisa em 2021 para o tratamento de pacientes adultos com IC, NYHA classe II-IV e fração de ejeção reduzida, com ou sem diabetes mellitus tipo

2, para reduzir do risco de morte cardiovascular e hospitalizações por IC, e retardar a perda da função renal⁶⁴. A aprovação no FDA é para o tratamento de IC com fração de ejeção reduzida para a redução do risco de morte cardiovascular e hospitalizações por IC⁶⁵. Na EMA, a aprovação é para o tratamento de IC crônica sintomática com fração de ejeção reduzida⁶⁶. Empagliflozina está em avaliação no NICE para o tratamento de IC crônica com fração de ejeção reduzida, sendo a previsão de publicação do relatório para março de 2022⁶⁷.

Vericiguat é um estimulador de gualinato ciclase, mecanismo de ação distinto em relação aos medicamentos disponíveis para o tratamento de IC no SUS⁶³. A tecnologia foi registrada em 2021 no FDA para o tratamento de adultos com IC crônica sintomática e fração de ejeção inferior a 45% para reduzir o risco de morte cardiovascular e IC após hospitalização, ou reduzir a necessidade de uso de diuréticos intravenosos em pacientes ambulatoriais⁶⁵. Na EMA, a aprovação é para IC crônica sintomática em pacientes adultos com fração de ejeção reduzida, estabilizados após evento de descompensação recente com necessidade de terapia intravenosa⁶⁶. Vericiguat foi avaliado na NICE, porém, a agência não conseguiu emitir uma recomendação, visto que o fabricante não submeteu relatório de evidências⁶⁷.

Omecamtiv Mecarbil é um ativador de miosina cardíaca, mecanismo de ação distinto em relação aos medicamentos disponíveis para o tratamento de IC no SUS⁶³. A tecnologia não possui registro para qualquer indicação clínica nas agências avaliadas⁶⁴⁻⁶⁶. Em 2020, recebeu do FDA designação de avaliação acelerada (fast track) para IC com fração de ejeção reduzida⁶⁵.

Situação patentária

De acordo com a avaliação de situação patentária relacionada ao medicamento dapagliflozina, há sete patentes vigentes no país, a saber PI0311323-0 e BR122017015091-0 ambas com vigência prevista até 15/05/2023; PI0713544-0; BR122017021516-7 e BR122017015106-1 todas com vigência prevista até 21/06/2027; PI0509946-3 com vigência prevista até 15/04/2025 e PI0615358-5 com vigência prevista até 18/08/2026. Quanto à PI0311323-0, a patente foi concedida e está sub judice. Desta forma, aguarda-se o trânsito em julgado da ação judicial para que possa confirmar ou não a declaração de nulidade da patente, até lá, a patente continua vigente.

Além disso, há 4 (quatro) pedidos de patentes que se encontram em trâmite no INPI e 1 (um) pedido de patente encontrado em domínio público.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência científica apresentada, derivou de um ensaio clínico randomizado (ECR) de fase III, considerado como de alta qualidade pelo GRADE. Foram apresentados resultados adicionais de análises de subgrupos deste ECR, sendo que no estudo pivotal e na maioria das suas subanálises, os resultados em desfechos clínicos e segurança, são favoráveis à dapagliflozina em comparação ao placebo no tratamento de pacientes com IC e fração de ejeção reduzida ($\leq 40\%$), classe funcional NYHA II-IV e sintomáticos. A análise econômica sugere que a dapagliflozina, associada ao tratamento padrão

versus o tratamento padrão isolado, traz benefícios em relação à eficácia e apresenta-se como uma opção custo-efetiva. A análise complementar da comparação entre adicionar dapagliflozina ao tratamento padrão versus substituir por sacubitril/valsartana demonstrou não haver diferença na eficácia entre as duas alternativas. Assim, na análise de custo-minimização, observou-se um potencial benefício monetário da incorporação de dapagliflozina.

11 PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para a Perspectiva do Paciente durante o período de 18/10/2021 a 02/11/2021 e seis pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para trazer um relato da sua experiência em relação ao tema foi feita a partir de indicação do próprio grupo de inscritos.

A representante relatou que desde que começou a fazer uso da dapagliflozina seus sintomas de cansaço melhoraram muito. Agora ela consegue fazer atividades que antes não conseguia, como subir dez degraus direto. Antes do medicamento, tinha que subir cinco, fazer uma pausa e só então terminar de subir. Até mesmo para a participação na Perspectiva do Paciente, antes do medicamento, ela teria que fazer pausas durante a fala, pois se cansava muito.

A participante ainda relatou que faz a compra do medicamento e que isso compromete o seu orçamento, mas que o considera prioridade, pois sem ele se cansa muito.

Quando questionada pelo Plenário há quanto tempo usa a dapagliflozina e com quais outros medicamentos usa em associação, a participante relatou que usa há aproximadamente dois anos e que também faz uso do sacubitril/valsartana sódica hidratada (entresto), na proporção de 97 para 103, do bisoprolol e da espirolactona. Ela administra a dapagliflozina juntamente com o entresto pela manhã e contou que quando tomava somente o entresto os sintomas de cansaço persistiam.

O vídeo da apreciação inicial deste tema pode ser acesso [aqui](#).

12 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

No dia 09 de março de 2022, em sua 106ª Reunião Ordinária, os membros da Conitec deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da dapagliflozina para o tratamento de pacientes adultos com IC com FEVE reduzida ($FEVE \leq 40\%$) 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. Considerou-se a falta de clareza quanto ao tratamento proposto pelo demandante, frente às alternativas terapêuticas já disponíveis no SUS, além das incertezas acerca do impacto orçamentário, levando à necessidade de seu recálculo.

13 CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 013/2022 foi realizada entre os dias 04/04/2022 e 25/04/2022. Foram recebidas 460 contribuições, sendo 171 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 289 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: as evidências clínicas, a avaliação econômica, o impacto orçamentário, a recomendação inicial da Conitec, e outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: a recomendação inicial da Conitec, a experiência prévia com o medicamento/procedimento em análise e a experiência prévia com outros medicamentos/procedimentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições; b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas-2022-encerradas>).

13.1 Contribuições técnico-científicas

13.1.1 Perfil dos participantes

As contribuições técnico-científicas foram de pessoas físicas (n=167; 97,66%), predominando profissional de saúde (n=131; 76,61%), e de pessoas jurídicas (n=4; 2,34%). Mais informações sobre o tipo de contribuição podem ser observadas na Tabela 22.

Tabela 22 – Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 013/2022 de acordo com a origem.

Tipo de contribuição	N	%
Pessoa Física	167	97,66
Paciente	10	5,85
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	17	9,94
Profissional de saúde	131	76,61
Interessado no tema	9	5,26
Pessoa Jurídica	4	2,34
Empresa	4	2,34
Total	171	100

Com relação às características demográficas dos participantes da consulta pública, houve predominância de indivíduos do sexo masculino (66%), de cor branca (86%), faixa etária de 40 a 59 anos (46%) e da região Sudeste (64%) (Tabela 23).

Tabela 23 – Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 013/2022 de acordo com a origem.

Tipo de Contribuição	N	%	
Sexo	Feminino	58	34
	Masculino	113	66
Cor ou Etnia	Amarelo	2	1
	Branco	147	86
	Indígena	0	0
	Pardo	19	11
	Preto	3	2
Faixa etária	Menor 18	0	0
	18 a 24	0	0
	25 a 39	44	30
	40 a 59	67	46
	60 ou mais	34	23
Regiões brasileiras	Norte	2	1
	Nordeste	7	5
	Sul	37	26
	Sudeste	93	64
	Centro-oeste	6	4
	País estrangeiro	0	0

13.1.2. Contribuições técnico-científicas de pessoa física

Foram recebidas 167 contribuições de pessoas físicas, sendo a maioria advindas de profissional de saúde (n=131). Foram realizadas 17 contribuições por familiares, amigos ou cuidadores de paciente, 10 por pacientes e nove por pessoas interessadas no tema.

Cento e setenta contribuições técnico-científicas discordaram da recomendação preliminar da Conitec sobre a não incorporação da tecnologia e uma contribuição não opinou. Das 170 contribuições recebidas que discordaram da recomendação da Conitec, 16 não apresentaram informação alguma (em branco). Destacam-se alguns comentários:

“Eu acho que deve ser incorporado no SUS. A IC é uma doença séria e debilitante com alta taxa de mortalidade (aprox 50% dos pacientes morrem 5 anos após diagnóstico). É também uma doença que causa hospitalizações frequentes e com grande perda de qualidade de vida. A dapagliflozina proporciona benefícios muito relevantes para esses pacientes”. (Profissional de saúde)

“Eu acho que deve ser incorporado no SUS. A dapagliflozina é um medicamento que tem mudado o prognóstico e a qualidade dos pacientes. Percebemos o quanto eles se sentem bem quando iniciam o tratamento e passam a fazer atividades do cotidiano que antes não conseguiam mais, melhorando consequentemente a qualidade de vida dos familiares tb”. (Profissional de saúde)

“Eu acho que deve ser incorporado no SUS. Evidente melhora da insuficiência cardíaca nos varios pacientes por mim tratados, com significativa prevenção de internações/gastos aos sistemas hospitalar e público”. (Profissional de saúde)

“Eu acho que deve ser incorporado no SUS. A IC tem alta prevalência entre os pacientes do SUS e é responsável por internações recorrentes, má qualidade de vida e abreviamento do tempo de vida. O tratamento da IC no SUS necessita ampliação da sua grade terapêutica. A Dapagliflozina já mostrou ser eficaz quando associada ao tratamento da IC ”. (Profissional de saúde)

“Eu acho que deve ser incorporado no SUS. Para facilitar o acesso dos pacientes com insuficiência cardíaca para quem não tem condições de comprar esse medicamento de ótima qualidade e traz inúmeros benefícios”. (Paciente)

“Eu acho que deve ser incorporado no SUS. A Abraf reforça o posicionamento da SBC sobre a necessidade de incorporação do iSGLT2 no SUS para todo paciente acima de 18 anos, com IC, com DM2 ou sem DM2, com FEVE” (Interessado no tema).

“Eu acho que deve ser incorporado no SUS. A incorporação da dapagliflozina no SUS contribuirá na redução de hospitalizações e mortes por IC. Trará mais qualidade de vida nesse perfil de paciente”. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

‘Eu acho que deve ser incorporado no SUS. Medicamento essencial para a melhora, minha mãe faz uso de FORXIGA, e a vida dela literalmente mudou. Agora ela consegue ir ao mercadinho ao outro lado da rua”. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Em relação às contribuições sobre **evidências científicas**, foram recebidos 87 comentários, conforme exemplos a seguir:

“Segundo a diretriz mais atual sobre IC (2022 ACC/AHA Guideline for management of Heart Failure): Em pacientes com ICFer crônica e sintomática, iSGLT2 são recomendados para reduzir a mortalidade cardiovascular e hospitalização por IC, independente da presença de DM2. Recomendação 1A,”. (Profissional de saúde)

“A dapagliflozina se mostrou, em robustos estudos clínicos (ex: DAPA-HF), capaz de reduzir a mortalidade cardiovascular em pessoas com Insuficiência Cardíaca (com e sem diabetes!). Além disso foi capaz de diminuir a taxa de agravamento da referida patologia”. (Profissional de saúde)

“DAPA HF demonstrou que dapagliflozina adicionada ao tratamento padrão, reduziu o risco de morte CV, hospitalização/visita emergência e diminuiu os sintomas dos pacientes. Os resultados de eficácia foram consistentes em pacientes com e sem diabetes mellitus tipo 2 (DM2)”. (Profissional de saúde)

“O DAPA-HF foi um estudo bem desenhado e adequadamente conduzido e conseguiu demonstrar de maneira inequívoca benefícios da dapagliflozina no tratamento complementar de paciente com IC e fração de ejeção reduzida (tanto benefícios clínicos quanto de redução de mortalidade total)”. (Profissional de saúde)

“A tecnologia adicionada à TP em DAPA-HF mostra redução de risco relativo de morte CV e piora da IC em 26%, de hospitalização em 30% e benefícios independentemente de terapia diurética em diferentes doses. Descontinuação por EA foi observada em só 4.7% e EA renais graves em 1,6% do grupo de controle”. (Profissional de saúde)

“Os resultados do estudo DAPA-HF, envolvendo mais de 4774 indivíduos com ICFER com a expressiva participação de brasileiros (520 ao total) que utilizou o ISGLT-2 dapagliflozina demonstrou pela primeira vez que redução de morte cardiovascular em 18% redução de hospitalização por IC em 30%”. (Profissional de saúde)

Em relação às contribuições sobre a **análise econômica**, foram recebidos 75 comentários, conforme exemplos a seguir:

“Apesar do alto custo da medicação, haverá redução nos custos relacionados a internações por



*descompensação de insuficiência cardíaca, uma causa tão prevalente de internação no Brasil”.
(Profissional de saúde)*

“Além de todos os benefícios clínicos, dados farmacoeconômicos demonstram que a dapagliflozina é custo-efetiva, sendo que essa já foi incorporada por outras agências de tecnologia em saúde como NICE e CADTH”. (Profissional de saúde)

“A redução de mortalidade e de hospitalizações e a melhora clínica promovidas pela medicação podem exercer impacto econômico benéfico por potencialmente reduzir custos em saúde (especialmente de procedimentos mais complexos e hospitalares) e aumentar a capacidade produtiva dos pacientes”. (Profissional de saúde)

“Como melhora a performance cardíaca, diminui a taxa de internação e despesa que o governo tem com este paciente de alta complexidade”. (Profissional de saúde)

“Uma vez que a dapagliflozina reduz internação pela Insuficiência cardíaca, há um benefício econômico muito significativo para a saúde pública”. (Profissional de saúde)

“Os resultados do Estudo DAPA HF reduzindo em 30% hospitalização por IC aponta para uma relação custo-efetiva a favor do fármaco, tornando-o altamente custo-efetivo num farmaco de posologia unica e 1 tomada ao dia, com baixa incidência de efeitos colaterais”. (Profissional de saúde)

Em relação às contribuições sobre **impacto orçamentário**, foram recebidos 53 comentários, conforme exemplos a seguir:

“Com certeza absoluta o impacto orçamentário desse tratamento é imensamente menor do que o impacto causado por hospitalizações e por pacientes adoecendo e se tornando impossibilitados de trabalhar”. (Profissional de saúde)

*“O CUSTO DA OFERTA DO MEDICAMENTO AOS PACIENTES TERA O RETORNO COM MENOS DESPESAS DE INTERNAÇÃO E CUSTOS PREVIDENCIÁRIOS POR AFASTAMENTO DO TRABALHO”.
(Profissional de saúde)*

“Os estudos indicam um impacto orçamentário de monta, mas que pode ser escalonado pelas propostas em análise, devendo ser levado em conta a redução de mortalidade do paciente com



insuficiência cardíaca com fração reduzida e a melhora da sua qualidade de vida durante o processo de adoecimento”. (Profissional de saúde)

“pacientes que internam com IC descompensada ocupam leitos monitorizados, invariavelmente recebem inotrópicos caros, e permanecem hospitalizados por 2 semanas em média. Ao reduzir o numero de hospitalizações, a incorporação da dapagliflozina certamente terá um impacto grande no orçamento publico”. (Profissional de saúde)

“Considerando-se ao caráter custo efetivo da dapagliflozina com redução em 30% de hospitalizações, a incorporação da dapagliflozina alem de reduzir a sobrecarga do sistema de saude reduzirá o impacto orçamentario geral da carga da doença resultante da redução de hospitalizações”. (Profissional de saúde)

13.1.3. Contribuições técnico-científicas de pessoa jurídica

Foram recebidas quatro contribuições de pessoas jurídicas, sendo todas de empresas. Três contribuições discordaram da recomendação preliminar da Conitec sobre a não incorporação da tecnologia e uma não opinou. Destacam-se os seguintes comentários:

“Com todos os estudos citados nos Relatórios da Conitec, tanto nos que concernem ao formato para a Sociedade quanto ao Técnico, ficaram expostos os benefícios da dapagliflozina no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca, dados estes destacados durante a Reunião Ordinária da Conitec”.

“Entendemos que tal ação, além de ser custo efetiva, contribuirá para a melhora da qualidade de vida e redução da morbidade e mortalidade dos usuários do Sistema Único de Saúde”.

Em relação às contribuições sobre **evidências científicas**, foram recebidos apenas dois comentários, descritos a seguir:

“Sobre o uso da dapagliflozina em vários dos pacientes da Rede Brasileira de IC, tenho acompanhado os mesmos, com melhora importante da doença quando comparados aos que não utilizam”.

“Estudo DAPA-HF, envolvendo mais de 4774 indivíduos com ICFER que utilizou o iSGLT-2

dapagliflozina demonstrou, redução de morte cardiovascular em 18%, redução de hospitalização por IC em 30% e melhora da qualidade de vida dos pacientes”.

Em relação às contribuições sobre a **análise econômica**, foram recebidos apenas dois comentários, descritos a seguir:

“Sobre avaliação econômica, estudos já demonstram que uma internação por IC com procedimentos avançados como implante de marcapassos ressinchronizadores e dias de internação em unidades de terapia intensiva compensam a implementação no SUS, sem levarmos em conta a melhor morbidade destes pacientes”.

“Conforme descrito anteriormente, os medicamentos utilizados na análise de custo-minimização não estão na mesma linha de tratamento e, portanto, sugerimos que o comparador usado na análise é inadequado”.

Houve apenas um comentário no tocante ao tópico **impacto orçamentário**, descrito a seguir:

“Estudos clínicos em vários países já demonstraram a custo efetividade da dapagliflozina (European Journal of Preventive Cardiology, Volume 28, Issue 9, September 2021, European Journal of Heart Failure (2020)22,2147–2156)”.

Em relação aos documentos encaminhados como anexos, destaca-se que a Sociedade Brasileira de Diabetes, a Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, a Sociedade de Cardiologia do Norte Nordeste, a Sociedade de Nefrologia do Estado de São Paulo, a Rede Brasileira de Insuficiência Cardíaca (REBRIC) e a Sociedade Brasileira de Cardiologia manifestaram-se como favorável à incorporação da dapagliflozina para o tratamento da ICFER após o uso de iECAs ou BRAs, betabloqueadores e antagonista do receptor de mineralocorticoide, entendendo que para tal ação, há embasamentos científicos suficientes, além de ser custo-efetiva, e que contribuirá para a melhora da qualidade de vida e redução da morbidade e mortalidade dos usuários do SUS.

A AstraZeneca atendeu à crítica da Conitec no tocante à inadequação do modelo de custo-minimização de dapagliflozina *versus* sacubitril-valsartana e refez o cálculo considerando a dapagliflozina sempre como adicional e que o grupo que hoje é elegível para o uso de sacubitril-valsartana poderia usar os dois medicamentos. As premissas utilizadas no modelo são exatamente as mesmas já enviadas e revisadas pela Conitec, exceto as seguintes que foram solicitadas durante a 106ª reunião da Conitec, e são detalhadas a seguir:

- A dapagliflozina foi considerada como uma terapia adicional, sendo, portanto, os custos da incorporação sempre incrementais, sem redução de *Market Share* de qualquer outra tecnologia já disponível no SUS. Embora o custo da terapia padrão não influencie no resultado do impacto orçamentário de incorporação de dapagliflozina, uma vez que os custos desta são sempre adicionais, destaca-se que o custo da terapia padrão foi calculado considerado a média ponderada dos tratamentos.

- Foi removido do cálculo os pacientes com IC e diabetes tipo 2 e que já seriam elegíveis ao uso de dapagliflozina pelo PCDT vigente de diabetes. A dapagliflozina possui três indicações aprovadas em bula: IC com fração de ejeção reduzida, doença renal crônica e diabetes mellitus. Para as três indicações a posologia é a mesma, 10 mg 1 vez ao dia. Considerando que dapagliflozina já está disponível no SUS para pacientes com diabetes mellitus tipo 2, ≥ 65 anos, com doença cardiovascular estabelecida, excluiu-se do cálculo de impacto orçamentário da presente proposta de incorporação aqueles pacientes já elegíveis para uso de dapagliflozina na indicação de diabetes mellitus tipo 2 e que tenham IC. Para tal, considerou-se a população elegível calculada no relatório da Conitec para incorporação de dapagliflozina na indicação de diabetes mellitus e estimou-se quanto desses pacientes teriam IC com fração de ejeção reduzida considerando dados de literatura e opinião de especialista. A prevalência de IC na população com diabetes mellitus tipo 2 é de 25%. Entretanto, a população do PCDT de diabetes inclui apenas pacientes idosos (≥ 65 anos) e já com alguma doença cardiovascular estabelecida, sendo, portanto, um grupo com maior risco de ter IC com FEVE reduzida do que a população diabética geral. Na ausência de referências sobre a taxa de prevalência de IC neste grupo de diabéticos (≥ 65 anos e já com alguma doença cardiovascular estabelecida), consultou-se quatro cardiologistas para estimar qual seria a porcentagem de pacientes com IC neste subgrupo de pacientes diabéticos, chegando a uma taxa de 40%. Desses, considerou-se que 50% teriam FEVE reduzida, conforme já publicado em literatura.

Tabela 24 – Pacientes com diabetes mellitus 2 + insuficiência cardíaca.

Ano	Número de pacientes com DM2 elegíveis a usar dapagliflozina	% de IC	% ICFER	Número de pacientes com DM2 e IC e que já são elegíveis a usar dapagliflozina
Ano 1	41.346	40%	50%	8.270
Ano 2	43.496	40%	50%	8.700
Ano 3	45.687	40%	50%	9.138
Ano 4	47.915	40%	50%	9.583
Ano 5	50.176	40%	50%	10.036

IC: Insuficiência Cardíaca; ICFER> fração de ejeção reduzida; DM: diabetes mellitus.

Tabela 25 – Fluxo de pacientes.

População elegível	2022	2023	2024	2025	2026
População Brasil ≥ 18 anos	160.044.909	160.044.909	160.044.909	160.044.909	160.044.909
Prevalência de IC	1.879.535	1.919.382	1.960.072	2.001.626	2.044.060
% FEVE ≤ 40%	939.768	959.691	980.036	1.000.813	1.022.030
% Paciente com NYHA II e IV	837.333	855.084	873.212	891.724	910.629
% Pacientes sintomáticos apesar de tratamento otimizado	251.200	256.525	261.964	267.517	273.189
% Taxa de filtração glomerular ≤ 30mL/min/1,73m ²	8.792	8.978	9.169	9.363	9.562
% da população com DM1	3.416	3.489	3.563	3.638	3.715
Pacientes com DM2 e doença cardiovascular ≥ 65 anos	8.270	8.700	9.138	9.583	10.036
População elegível	230.722	235.358	240.094	244.933	249.876

IC: Insuficiência Cardíaca; FEVE: Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo; NYHA: Classificação funcional da *New York Heart Association*; DM: diabetes mellitus.

- Foram excluídos os cenários de *Market share* que chegavam em 100% dos pacientes em uso de dapagliflozina. O novo *market share* apresentado de difusão de dapagliflozina foi de 10%, 20%, 30%, 35% e 40% nos anos 1, 2, 3, 4 e 5, respectivamente. Cabe destacar que o *Market Share* apresentado (10%-40% em 5 anos) é coerente à taxa de difusão real observada para tecnologias inovadoras no SUS (Tabela 26).

Tabela 26 – Novo Market share proposto.

Cenário referência	2022	2023	2024	2025	2026
SoC	100%	100%	100%	100%	100%
DAPA + SoC	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário Projetado	2022	2023	2024	2025	2026
SoC	90%	80%	70%	65%	60%
DAPA + SoC	10%	20%	30%	35%	40%

Soc: tratamento padrão; DAPA: dapagliflozina.

- O impacto orçamentário foi recalculado com valor de investimento no primeiro ano de R\$ 14,5 milhões e o valor acumulado em cinco anos foi de R\$ 177 milhões. Este valor é similar aos valores de outras tecnologias incorporadas no SUS (Tabela 27).

Tabela 27 – Impacto orçamentário incremental recalculado.

Cenários	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Cenário Atual	408.922.796	421.156.465	431.454.075	429.223.000	424.648.073	2.115.404.410
Cenário Projetado	423.442.363	452.094.593	473.574.529	473.959.190	470.273.084	2.293.343.759
Incremental	14.519.567	30.938.127	42.120.454	44.736.189	45.625.010	177.939.349

Foi apresentada uma análise de sensibilidade univariada com os parâmetros incluídos variando em +/- 25% para avaliar o impacto relativo desses parâmetros na estimativa do impacto orçamentário. Os resultados das análises de

sensibilidade para podem ser vistos nos gráficos de tornado a seguir.

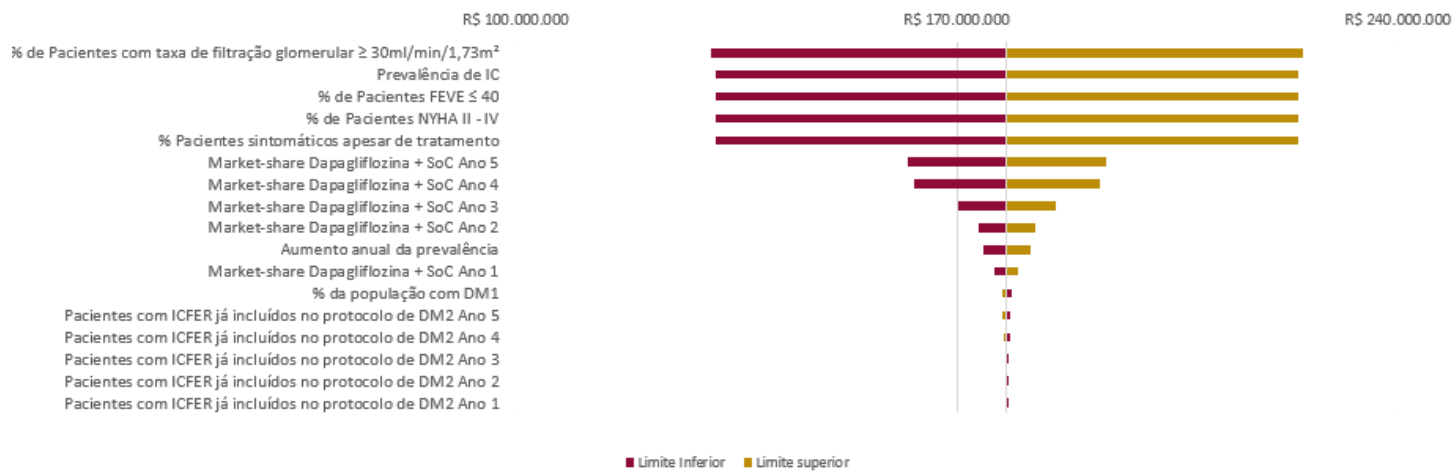


Figura 12 - Análise de sensibilidade univariada recalculada.

IC: Insuficiência Cardíaca; FEVE: Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo; NYHA: Classificação funcional da New York Heart Association; SoC: tratamento padrão; DM: diabetes mellitus. ICFER: fração de ejeção reduzida.

13.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Na análise de dados qualitativos de contribuições de experiência e opinião no contexto da Consulta Pública (CP) nº 13/2022, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do *Software* de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo.

Perfil dos participantes

Foram recebidas 289 contribuições pelo formulário de experiência e opinião. Dessas contribuições, sete foram encaminhadas por pessoas jurídicas (empresas e empresa fabricante da tecnologia, n= 7; 2%) e 282 (98%) por pessoas físicas, com a participação dos seguintes segmentos: profissionais de saúde (n=127; 43,9%), familiares, amigos ou cuidadores de pacientes (n=83; 28,7%), pacientes (n=38; 13,1%), e interessados no tema (n=34; 11,7%).

Tabela 28 – Contribuições sobre experiência ou opinião da consulta pública nº 013/2022 de acordo com a origem.

Tipo de contribuição	N	%
Pessoa Física	282	98
Paciente	38	13,1
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	83	28,7
Profissional de saúde	127	43,9
Interessado no tema	34	11,7
Pessoa Jurídica	7	2,4
Empresa	5	1,7
Empresa fabricante da tecnologia	2	0,7
Total	289	100

Em sua maioria, as contribuições foram enviadas por pessoas do sexo masculino (n=156; 53,9%), brancas (n=233; 80,6%), com idade entre 40 e 59 anos (n=126; 43,5%) e procedentes da região Sudeste do país (n=135; 46,7%).

Tabela 29 – Contribuições sobre experiência ou opinião da consulta pública nº 013/2022 de acordo com a origem.

	Tipo de Contribuição	N	%
Sexo	Feminino	133	46
	Masculino	156	54
Cor ou Etnia	Amarelo	6	2
	Branco	233	81
	Indígena	0	0
	Pardo	46	16
	Preto	4	1
Faixa etária	Menor 18	1	0
	18 a 24	3	1
	25 a 39	99	38
	40 a 59	126	49
	60 ou mais	30	12
Regiões brasileiras	Norte	3	1
	Nordeste	26	10
	Sul	67	26
	Sudeste	135	52
	Centro-oeste	28	11
	País estrangeiro	0	0

Análise das contribuições sobre experiência ou opinião

Em linhas gerais, as contribuições de experiência e opinião dos participantes organizam-se em três dimensões temáticas básicas presentes na estrutura do formulário eletrônico autoaplicável utilizado na consulta pública, a saber: 1) pontos de vista sobre a incorporação da tecnologia avaliada; 2) experiência com a tecnologia avaliada; e 3) experiência com outras tecnologias para a doença.

A respeito das “Opiniões sobre a incorporação da tecnologia avaliada” obtidas nas contribuições de experiência e opinião, 99,6% dos participantes da consulta pública divergiram da recomendação preliminar da , que foi desfavorável à incorporação da dapagliflozina para o tratamento adicional 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. Nesse sentido, de modo geral, quatro principais argumentos favoráveis à incorporação da tecnologia avaliada foram mais frequentemente mobilizados pelos respondentes, quais sejam: 1) o medicamento promove melhoras dos sintomas da insuficiência cardíaca; 2) a incorporação do medicamento pode representar redução de hospitalização e de mortalidade; e 3) a incorporação do medicamento avaliado pode aumentar o acesso dos pacientes ao tratamento.

No que se refere à experiência com a tecnologia avaliada, 84,7% dos participantes da consulta pública declararam ter tido experiência com a dapagliflozina, com destaque para os profissionais de saúde (n=129; 44,6%), seguidos de cuidadores ou familiares (n=86; 27,7%) e pacientes (n=29; 10%).

Entre os resultados positivos e facilidades indicados com mais recorrência, destacaram-se a melhora dos sintomas da insuficiência cardíaca, com enfoque na rápida ação do medicamento e no aumento da fração de ejeção e da classe funcional. Também foram mencionados o aumento da qualidade de vida e o retorno às atividades cotidianas, a redução da hospitalização e da mortalidade, o controle da diabetes e a comodidade posológica, sem a necessidade de titulação ao administrar a dapagliflozina, como ilustram os trechos das opiniões apresentados no Quadro 11.

Quanto aos resultados negativos e dificuldades relacionados ao uso da dapagliflozina, a maior parte dos participantes que tiveram experiência com o medicamento mencionaram não ter percebido resultados negativos ou dificuldades. Entretanto, alguns participantes mencionaram como dificuldade o acesso ao medicamento por ele não estar disponível no SUS, prejudicando inclusive a adesão ao tratamento. Houve menção também a efeitos adversos, sobretudo, à ocorrência de infecções genitais, mais comum em pacientes mulheres (Quadro 12).

Quadro 11 - Trechos ilustrativos de contribuições de experiência e opinião sobre resultados positivos e facilidades e resultados negativos e dificuldades relacionadas ao uso de dapagliflozina para o tratamento adicional de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão.

Melhora dos sintomas da insuficiência cardíaca	Ação rápida	"Melhora de sintomas no primeiro mês de uso." (cuidador ou responsável)
	Aumento da fração de ejeção/classe funcional	"Melhora da performance do coração (avaliada pela melhora da fração de ejeção) e especialmente pela melhora dos sintomas clínicos." (profissional de saúde)
Qualidade de vida	Retorno às atividades cotidianas	"Melhora visível da qualidade de vida e retomada de ações simples , como escovar os dentes, subir uma escada, dormir deitado com apenas um travesseiro." (cuidador ou responsável)
Redução da hospitalização	Redução da mortalidade	"Redução da hospitalização por insuficiência cardíaca e expressiva redução da morte cardiovascular ." (profissional de saúde)
Controle da diabetes		" Melhorou o controle da glicemia , diminuiu a variabilidade da pressão arterial, perda de peso e melhora na resistência a insulina." (paciente)
Comodidade posológica		"De forma simples, 1 vez ao dia sem titular dose , melhora dos sintomas da IC e me sinto bem e seguro para viver minha vida de forma plena e saudável." (paciente)

Fonte: Conitec, CP nº 13/2022.

Quadro 12 - Trechos ilustrativos de contribuições de experiência e opinião sobre resultados negativos e dificuldades relacionadas ao uso de dapagliflozina para o tratamento adicional de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão.

Sem percepção de resultados negativos		<p>“Não tive nada de negativo.” (paciente)</p> <p>“Não tenho experiências negativas.” (profissional de saúde)</p>
Acesso	Adesão	<p>“Custo da medicação é alto para manter tratamento.” (cuidador ou responsável)</p> <p>“Dificuldade de acesso aos pacientes, custos elevados que não podem arcar.” (profissional de saúde)</p>
Efeitos adversos	Infecções genitais	<p>“Necessidade de cuidar da higiene íntima pelo fato de poder promover inflamações genitais e também infecção urinária. Na prática médica diária é necessária esta recomendação.” (profissional de saúde)</p>

Fonte: Conitec, CP nº 13/2022.

Sobre outras tecnologias para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca, os participantes citaram mais frequentemente a experiência com sacubitril + valsartana, betabloqueadores em geral, medicamentos da classe IECA como um todo e o espironolactona (Figura 13). Como principais resultados positivos de outras tecnologias, foram mencionados o controle dos sintomas da doença, que apresentava forte complementação com o uso em conjunto com a dapagliflozina, a melhora na qualidade de vida e a redução da hospitalização.



Figura 13 - Frequência de outros medicamentos para insuficiência cardíaca com os quais os participantes da CP nº 13/2022 informaram ter experiência.

Fonte: Conitec, CP nº 13/2022.

Já nas opiniões sobre os resultados negativos e dificuldades relacionadas à experiência com outras tecnologias, a maior parte dos participantes não percebeu melhoras nos sintomas da insuficiência cardíaca com a utilização de medicamentos como hidralazina, carvedilol, bisoprolol, espironolactona e candesartana. Assim, de acordo com os respondentes, essas tecnologias apresentam como principais desvantagens o desconforto posológico, sendo necessária a titulação da medicação em sua administração e apresentam como principal efeito adverso a hipotensão.

Em suma, nas contribuições, houve predominância de experiências e opiniões de interessados no tema e profissionais de saúde, com ênfase nos argumentos favoráveis à incorporação da tecnologia e na menção aos resultados positivos e da dapagliflozina – em geral, presentes nas opiniões a partir de construção de sentidos comparativos com as concepções sobre os benefícios e desvantagens dos outros medicamentos e em como a dapagliflozina pode potencializar os resultados se utilizada juntamente com as outras tecnologias utilizadas no tratamento da condição de saúde.

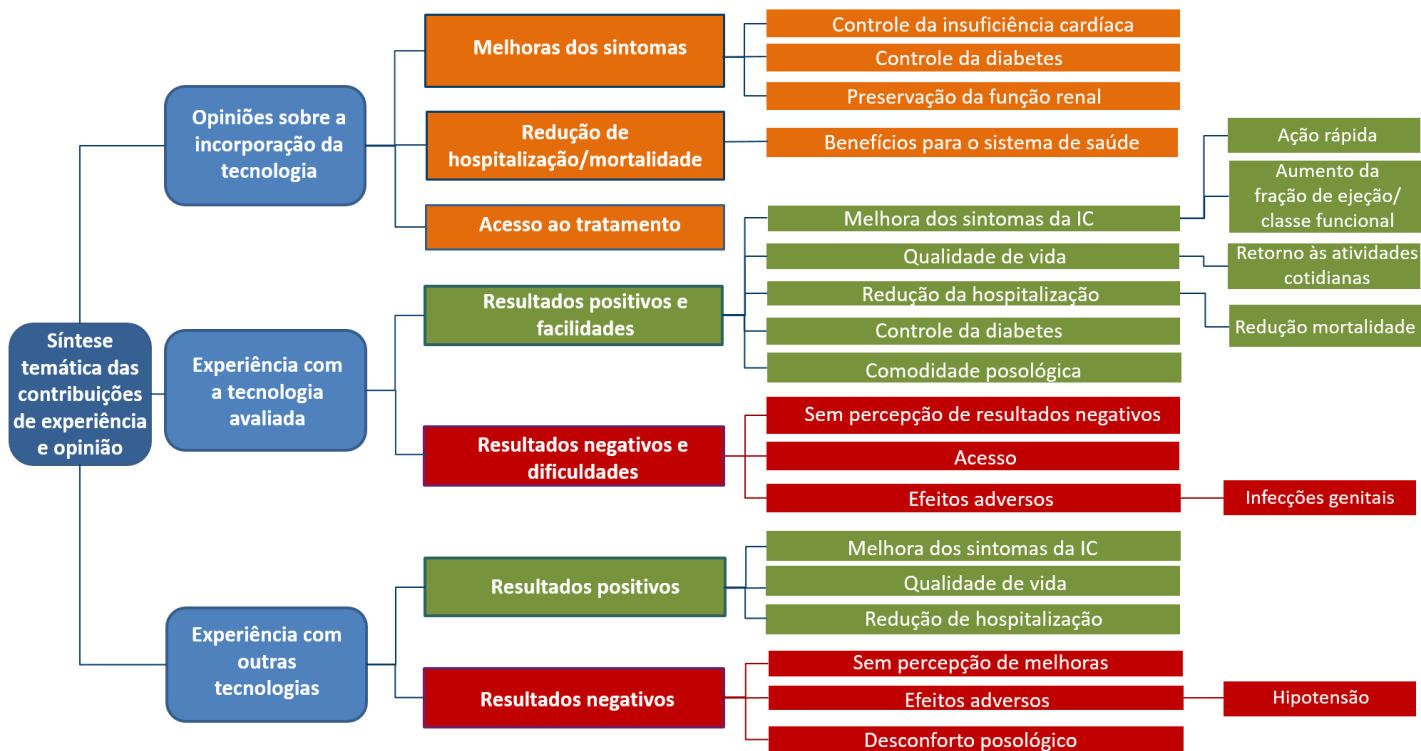


Figura 14 - Mapa temático da análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião na Consulta Pública nº 13/2022 - Dapagliflozina para o tratamento adicional de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (FEVE≤40%), NYHA II-IV e sintomáticos apesar do uso de 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.

Fonte: Conitec, CP nº 13/2022.

13.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública e da apresentação do especialista convidado, o Plenário da Conitec entendeu que houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar. Dessa forma, a Comissão passou a considerar a incorporação da dapagliflozina para a indicação proposta.

14 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 109ª Reunião Ordinária, no dia 08 de junho de 2022, deliberou por unanimidade recomendar a incorporação da dapagliflozina para o tratamento adicional de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (FEVE \leq 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, conforme Diretrizes do Ministério da Saúde.

Os membros da Conitec consideraram que as principais incertezas identificadas durante a apreciação inicial do tema, especialmente quanto à falta de clareza sobre o tratamento proposto com dapagliflozina frente às alternativas terapêuticas já disponíveis no SUS e acerca do impacto orçamentário incremental estimado, foram esclarecidas pelo demandante e pelo especialista convidado. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 731/2022.

15 DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 63, DE 7 DE JULHO DE 2022

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a dapagliflozina para o tratamento adicional 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, conforme Diretrizes do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.148343/2021-18, 0027880686.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a dapagliflozina para o tratamento adicional 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, conforme Diretrizes do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS



Conitec



16 REFERÊNCIAS

1. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015
2. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. Arq Bras Cardiol 2012; 98(1 supl. 1): 1-33.
3. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2016;133(4):e38-360.
4. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. Eur Heart J. 2004;25(18):1614-9.
5. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J, Butler J, Filippatos G. Reframing the association and significance of comorbidities in heart failure. Eur 2016;18(7):744-5. 12.
6. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2011;8(1):30-41.
7. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al; Investidores Estudo BREATHE. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical aspects, care quality and hospitalization outcomes. Arq Bras Cardiol. 2015;104(6):433-42.
8. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). SIHSUS - Sistema de Informações Hospitalares do SUS. 2018.
9. Burri E, Hochholzer K, Arenja N, et al. B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of dyspnoea in primary care. Journal of Internal Medicine. 2012;272(5):504-513.
10. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham Study. N Engl J Med. 1971; 285(26):1441-6.
11. Harlan WR, oberman A, Grimm R, Rosati RA. Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. Ann Intern Med. 1977; 86(2):133-8.
12. Carlson KJ, Lee DC, Goroll AH, Leahy M, Johnson RA. An analysis of physicians' reasons for prescribing long-term digitalis therapy in outpatients. J Chronic Dis. 1985; 38(9):733-9.
13. Eriksson H, Caidahl K, Larsson B, Ohlson LO, Welin L, Wilhelmsen L, et al. Cardiac and pulmonary causes of dyspnoea—validation of a scoring test for clinical-epidemiological use: the study of men born in 1913. Eur Heart J. 1987;8(9):1007-14.
14. Montera MW, Almeida RA, Tinoco EM, Rocha RM, Moura LZ, Réa-Neto A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda. Arq Bras Cardiol.2009;93(3 supl.3):1-65.

15. 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.
16. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromont N, Cleland JGF, et al. State of the art: using natriuretic peptides in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(9):824-39.
17. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria conjunta nº 17, de 18 de novembro de 2020. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida. 2020. p. 1-89.
18. 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.
19. AstraZeneca do Brasil Ltda. FORXIGA® dapagliflozina - [Bula]. 2021. p. 1-90.
20. http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/Diretrizes_metodologicas_ptc.pdf. Acesso em 26 dez 2021.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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].
26. 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.
27. 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.
28. 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.

29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, Böhm 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.

42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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;
48. 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.
49. 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.
50. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
51. Beudet 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.

55. Stephen J. Greene, MD1, 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. <https://www.nice.org.uk/>. Acesso em 28 dez 2021.
60. <https://www.cadth.ca/dapagliflozin-1>. Acesso em 28 dez 2021.
61. <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>. Acesso em 28 dez 2021.
62. <https://www.scottishmedicines.org.uk/>. Acesso em 28 dez 2021.
63. Página Inicial do Cortellis. Acessado em fevereiro de 2022. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
64. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em fevereiro de 2022. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
65. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em fevereiro de 2022. Disponível em: www.fda.gov.
66. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em fevereiro de 2022. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
67. Página Inicial do NICE – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em fevereiro de 2022. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.

17 ANEXOS
Anexo 1 - Estratégias de busca utilizadas pelo demandante.

Base de dados	Busca	Resultados
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"))	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 (Costbenefit 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.))))))	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")	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 Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Custo" 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	0 títulos

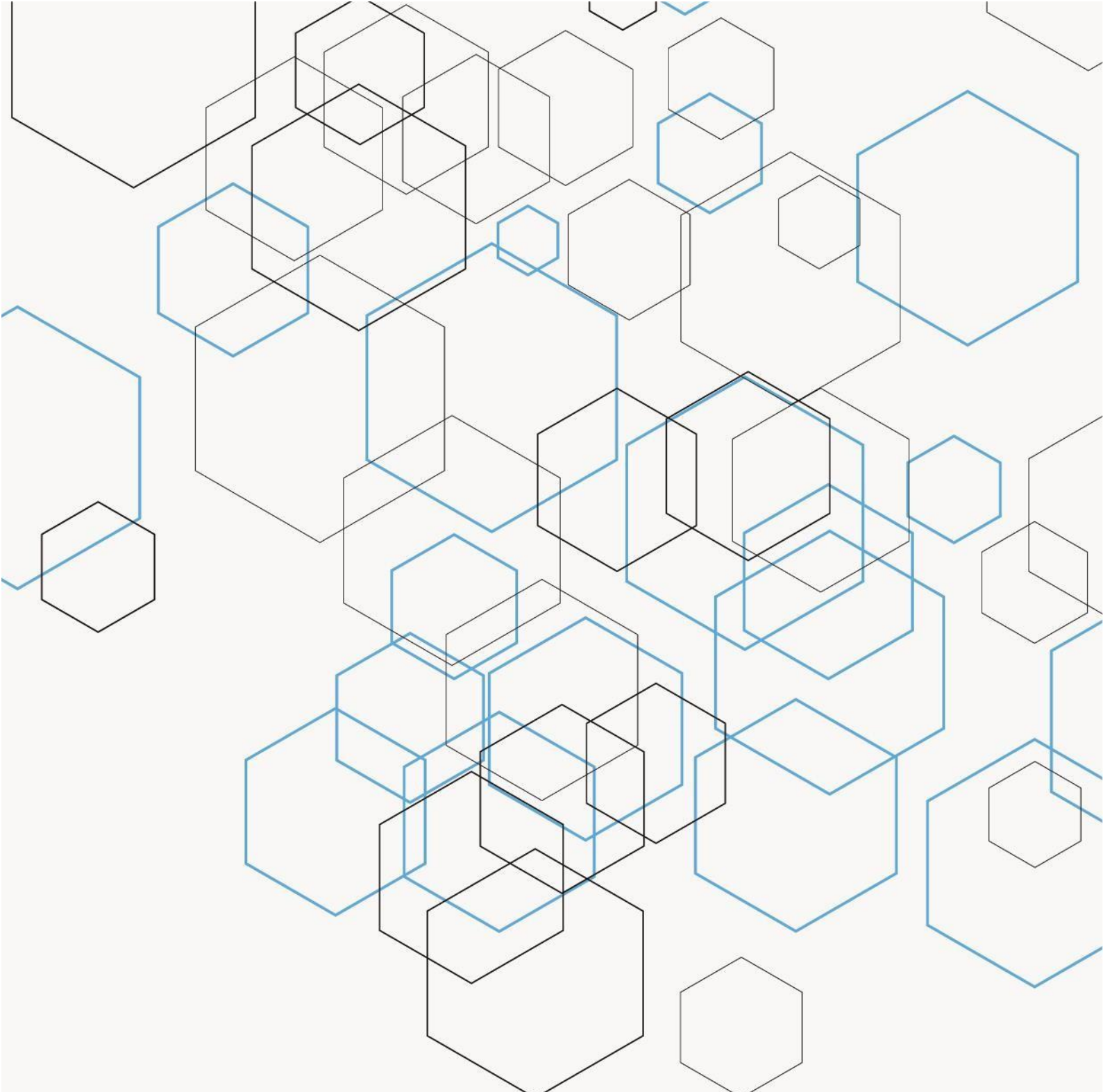


	"Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" 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 Pharmacoconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoconomía 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"))	
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)	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	4 títulos (revisão completa)

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

Anexo 2 - Avaliação da qualidade da evidência pelo GRADE., considerando-se o estudo de McMurray et al., 2019²¹

<i>Certainty assessment</i>							
Nº dos estudos	Delineamento 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



Conitec
Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

**DISQUE
SAÚDE
136**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

**Governo
Federal**