

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## JARDIANCE (EMPAGLIFLOZINA)

*Jardiance é indicado em adultos para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção reduzida.*

Avaliação da comparticipação ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

14/11/2022

Jardiance (empagliflozina)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 02/11/2022

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Empagliflozina

**Nome do medicamento:** Jardiance

**Apresentações:** 30 unidades, comprimido revestido por película, 10 mg, n.º registo 5607403; 10 unidades, comprimido revestido por película, 10 mg, n.º registo 5607411; 30 unidades, comprimido revestido por película, 25 mg, n.º registo 5607429.

**Titular da AIM:** Boehringer Ingelheim International GmbH

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** Jardiance é indicado em adultos para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção reduzida (ICFEr)

#### **RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:**

O medicamento Jardiance (empagliflozina) foi sujeito a avaliação de comparticipação para tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção reduzida.

Concluiu-se que existe indicação que a empagliflozina adicionada a terapêutica padrão otimizada, apresenta valor terapêutico adicional não quantificável, em relação a terapêutica padrão otimizada isoladamente

#### **RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:**

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Nome Comercial (DCI), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendada a comparticipação pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS).

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

Em Portugal a insuficiência cardíaca é um problema de saúde pública. Atinge um elevado número de pessoas, associa-se a internamentos recorrentes e a morbilidade e mortalidade elevadas, e a sua prevalência continua a subir. Estima-se que em Portugal, em 2018, a prevalência de doentes com insuficiência cardíaca crónica e disfunção sistólica (fração de ejeção reduzida) seria de aproximadamente 110.394 doentes. O número de doentes com fração de ejeção preservada seria de 159.717 doentes. Numa perspetiva de longo prazo, assumindo-se a manutenção das práticas clínicas atuais, estima-se que a prevalência de insuficiência cardíaca em Portugal continental aumente em cerca de 30% em 2035 e 33% em 2060, relativamente a 2011, com um número de 479 921 e 494 191 indivíduos afetados para 2035 e 2060, respetivamente.

A insuficiência cardíaca (IC) é um problema significativo e crescente de saúde pública. Em cada ano, a IC tem um impacto de 108 mil milhões de dólares/ano na economia mundial, sendo que 60-70% destes custos são relativos a hospitalizações. Apesar das terapêuticas disponíveis, a mortalidade permanece muito elevada, com mais de 50% dos doentes a não sobreviver nos cinco anos após o diagnóstico da doença. Em Portugal, é exetável que em 2035 o número de doentes em ambulatório com IC em classe II da NYHA ascenda a 112 781 e em classes III e IV ascenda a mais de 136 000 indivíduos. As classes III e IV de NYHA correspondem a fases mais graves da doença, que se encontram associadas a um maior número de internamentos, logo a um impacto superior sobre o sistema nacional de saúde. Em conclusão, estima-se que as hospitalizações e a mortalidade associadas à insuficiência cardíaca aumentem significativamente o seu peso pessoal e familiar, bem como o seu impacto económico para a sociedade em geral e, em particular, para o Serviço Nacional de Saúde.

## 2. Descrição da tecnologiae alternativas terapêuticas

A empagliflozina é um inibidor do cotransportador de sódio-glucose 2 (SGLT2), que melhora o controlo glicémico inibindo a reabsorção de glicose e aumentando a excreção urinária do excesso de glicose. Embora os mecanismos para os seus efeitos cardiovasculares ainda estejam em investigação, provavelmente envolvem a excreção urinária de glicose, a inibição da reabsorção de sódio e possíveis efeitos secundários relacionados com hemodinâmica, líquido intersticial e alterações da massa de tecido ventricular. A adição de empagliflozina à terapêutica standard constitui uma alteração à prática clínica atual, pelo que pode constituir uma inovação terapêutica nesta área.

Em Portugal, a terapêutica standard dos doentes sintomáticos com insuficiência cardíaca crónica com fracção de ejeção reduzida tem-se baseado nas recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2016 (7), e é a seguinte:

- Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) ou antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAs) e beta-bloqueantes titulados nas doses máximas toleradas;
- Diuréticos para aliviar os sintomas e os sinais de congestão;

Em doentes ainda sintomáticos, com fracção de ejeção  $\leq 35\%$

Antagonista dos recetores da aldosterona (espironolona e eplerenona) titulado na dose máxima tolerada. A prescrição destes fármacos deve ser particularmente cautelosa em doentes com compromisso da função renal e naqueles com níveis de potássio sérico  $> 5$  mmol/L;

Se ainda sintomáticos, com fracção de ejeção  $\leq 35\%$ :

Substituir IECA ou ARA por inibidor da neprilina e dos recetores da angiotensina (sacubitril/valsartan (ARNI)). O sacubitril/valsartan encontra-se aprovado e indicado em doentes adultos para o tratamento da IC crónica sintomática com fracção de ejeção reduzida, desde novembro de 2015, pela Agência Europeia do Medicamento (EMA). Esta aprovação foi fundamentada nos resultados do estudo The Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact in Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF). No estudo PARADIGM-HF demonstrou-se que sacubitril/valsartan, comparativamente a enalapril, reduziu o NT-proBNP e aumentou o BNP no plasma e cGMP na urina, com redução significativa da morte cardiovascular ou da hospitalização por agravamento da insuficiência cardíaca. O sacubitril/valsartan foi também superior ao enalapril na redução da mortalidade total e na limitação da progressão da insuficiência cardíaca;

- Ivabradina em doentes em ritmo sinusal, com frequência cardíaca  $\geq 70$  bpm, sob beta-bloqueante em dose máxima tolerada;
- Eventual terapêutica de ressincronização cardíaca em doente em ritmo sinusal, com QRS  $\geq 130$  ms;

Se sintomas resistentes, é de considerar:

- Digoxina;
- Dispositivo de Assistência Ventricular Esquerda ou transplante cardíaco.

Os cardioversores desfibrilhadores (CDIs) estão recomendados para reduzir o risco de morte súbita e de mortalidade por todas as causas nos doentes com insuficiência cardíaca sintomática (classes II-III de NYHA) e com fracção de ejeção  $\leq 35\%$  apesar de  $\geq 3$  meses de terapêutica médica otimizada, desde que se preveja uma sobrevida superior a uma ano em boa condição física e que tenham doença cardíaca isquémica (a não ser que tenham tido um enfarte do miocárdio nos últimos 40 dias) ou miocardiopatia dilatada.

Algumas guidelines internacionais recomendam a adição de dapagliflozina à terapêutica standard de base na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, mas este fármaco ainda não se encontra participado nesta indicação em Portugal.

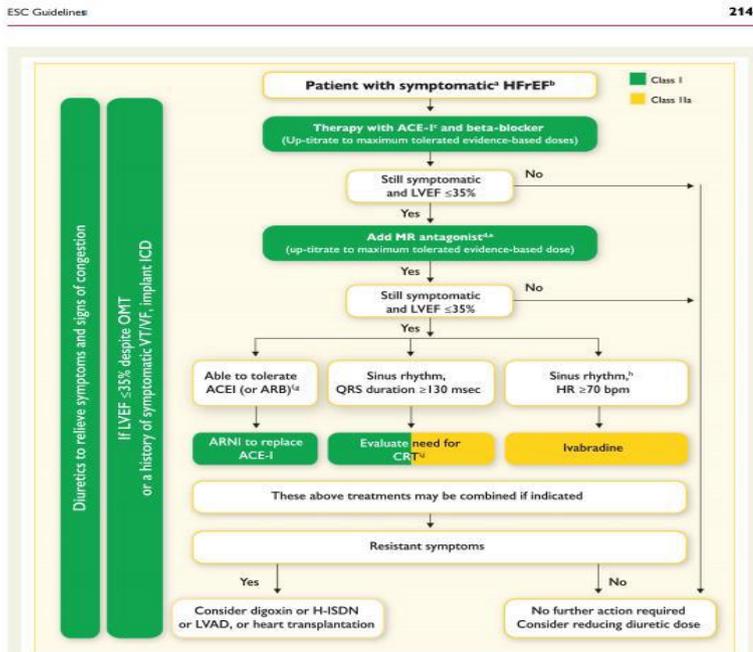


Figura 1 - Diagrama de tratamento da IC (fonte: *European Society of Cardiology* 2016).

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1: Populações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
<ul style="list-style-type: none"> <li>Doentes com insuficiência cardíaca crónica sintomática e com fração de ejeção reduzida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Empagliflozina</li> <li>+</li> <li>Terapêutica padrão otimizada*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapêutica padrão otimizada*</li> </ul>

\* Para definição de terapêutica padrão otimizada ver alternativas terapêuticas em cima.

## 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Tabela 2: *Medidas de resultados* e classificação da sua importância

Medidas de resultado	Pontuação	Classificação da importância
Mortalidade total	9	Crítico
Mortalidade cardiovascular	9	Crítico
Qualidade de vida	8	Crítico
Internamentos hospitalares por descompensação de insuficiência cardíaca	7	Crítico
Sintomas de insuficiência cardíaca por escala validada (ex: NYHA)	7	Crítico
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos de especial interesse (p.e. agravamento da função renal)	6	Importante
Eventos adversos graves	8	Crítico
Interrupção de tratamento por efeitos adversos	8	Crítico
Mortalidade por efeitos adversos	9	Crítico

## 5. Descrição dos estudos avaliados

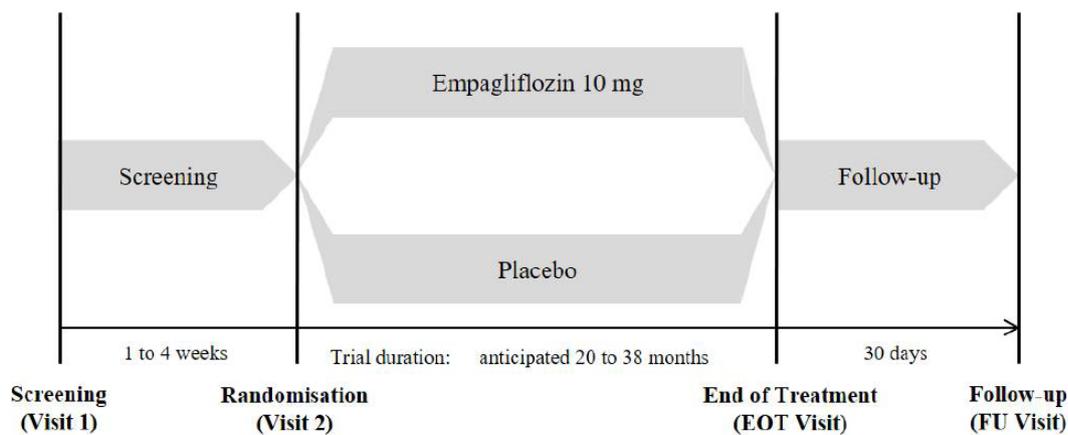
Estudo 1245.121 (EMPEROR-Reduced)<sup>2</sup>

*Desenho de estudo*

O estudo 1245.121 (EMPEROR-Reduced) foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 20 países (11 países europeus, 3 países da América Latina, 3 países asiáticos, EUA, Canadá, Índia e Austrália, Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 3730 doentes adultos, com insuficiência cardíaca crónica classe II, III ou IV NYHA, e uma fração de ejeção de 40% ou menos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem empagliflozina na dose de 10 mg uma vez por dia (n= 1863) ou placebo (n= 1867), ambos em associação com terapêutica padrão otimizada, e avaliou a um evento composto de agravamento da insuficiência cardíaca (com hospitalização para a insuficiência cardíaca) ou morte cardiovascular.

O desenho do estudo 1245.121 (EMPEROR-Reduced) está representado na Figura 2.

Figura 2: Desenho do estudo 1245.121 (EMPEROR-Reduced)



Fonte: Extraído de referência 2

### Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes adultos ( $\geq 18$  anos), com história documentada de insuficiência cardíaca sintomática com fração de ejeção reduzida há pelo menos 3 meses, otimamente tratados para a insuficiência cardíaca com tratamento farmacológico e/ou dispositivo, como indicado.

Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar uma fração de ejeção (LVEF) inferior ou igual a 40%, que tinha de estar documentada antes da aleatorização e atualmente com uma insuficiência cardíaca nos estádios II a IV NYHA. Para serem incluídos os doentes tinham ainda de apresentar um dos seguintes critérios: se  $FE \geq 36\%$  e  $\leq 40\%$ , um péptido natriurético pro tipo-b N-terminal (NT-proBNP) igual ou superior a 2500 pg/mL nos doentes sem fibrilhação auricular ou  $\geq 5000$  pg/mL nos doentes com fibrilhação auricular; se  $FE \geq 31\%$  e  $\leq 35\%$ , um péptido natriurético pro tipo-b N-terminal (NT-proBNP) igual ou superior a 1000 pg/mL nos doentes sem fibrilhação auricular ou  $\geq 2000$  pg/mL nos doentes com fibrilhação auricular; se  $FE \geq 30\%$  e  $\leq 40\%$ , um péptido natriurético pro tipo-b N-terminal (NT-proBNP) igual ou superior a 600 pg/mL nos doentes sem fibrilhação auricular ou  $\geq 1200$  pg/mL nos doentes com fibrilhação auricular; ou hospitalização por insuficiência cardíaca nos últimos 12 meses.

A terapêutica padrão otimizada incluía IECAs, ARAs, beta-bloqueantes, diuréticos orais, antagonistas dos recetores mineralocorticóides, sacubitril-valsartan, ivabradina, e uso apropriado de dispositivos médicos como cardioversor-desfibrilhador (ICD) ou terapêutica de resincronização cardíaca (CRT).

Foram excluídos os doentes que receberam um inibidor SGLT2 nas últimas 12 semanas; com hipotensão sintomática ou uma sistólica inferior a 100 mm Hg; com pressão arterial sistólica igual ou superior a 180 mm Hg; com insuficiência cardíaca aguda (descompensada) ou hospitalização por insuficiência cardíaca descompensada nas últimas 4 semanas; com enfarte do miocárdio, AVC ou acidente isquémico transitório nos últimos 90 dias; com revascularização coronária (cirúrgica) nos últimos 90 dias; com implantação de CID ou CRT nas últimas 12 semanas ou intenção de o implantar; com insuficiência cardíaca devido a cardiomiopatia restritiva, pericardite constrictiva, cardiomiopatia hipertrófica (obstrutiva), ou doença valvular primária não corrigida; com fibrilação ou flutter auricular com FC superior a 110bpm; com arritmia ventricular com síncope não tratada com ICD nos últimos 3 meses; ou com bradicardia sintomática ou bloqueio A-V do segundo ou terceiro grau sem pacemaker. Foram ainda excluídos os doentes com neoplasias ativas, disfunção hepática, doenças hematológicas, ou insuficiência renal com um eGFR inferior a 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> por CKD-EPI.

#### *Aleatorização e alocação aos braços de tratamento*

Os doentes foram aleatorizados na relação de 1:1, para empagliflozina ou placebo, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização.

A aleatorização foi estratificada por história prévia de diabetes de tipo 2 (não diabetes vs pré-diabetes vs diabetes), região geográfica (América do Norte vs América Latina VS Europa vs Ásia vs outras), e eGFR (<60 vs ≥60). O braço a que os doentes estavam alocados era oculto para promotor, doentes, investigadores e monitores.

#### *Procedimentos*

Os doentes potencialmente elegíveis que aceitaram participar entraram num período de avaliação (*screening*) de 1 a 4 semanas. Após aleatorização, os doentes receberam empagliflozina na dose de 10 mg por via oral uma vez por dia ou placebo, mantendo a terapêutica anterior para a insuficiência cardíaca. Os doentes foram avaliados, presencialmente, no basal, e às 4, 12, 32, e 52 semanas, e a cada 24 semanas daí em diante.

#### *Medidas de resultado*

A medida de eficácia primária foi o tempo até à primeira ocorrência de qualquer dos componentes de um evento composto de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular.

A primeira medida de eficácia secundária foi a ocorrência de hospitalização por insuficiência cardíaca (primeira e recorrente). A segunda medida de eficácia secundária foi o declive da variação do eGFR (CKD-EPI) em relação ao basal.

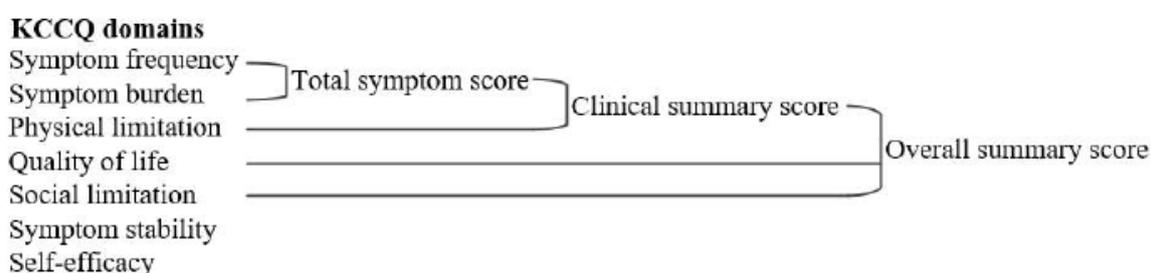
O estudo incluiu ainda um conjunto de medidas de eficácia exploratórias, que incluíram tempo até uma medida composta de diálise crónica, transplante renal ou redução sustida da filtração glomerular; tempo até à primeira hospitalização por insuficiência cardíaca; tempo até à morte cardiovascular; tempo até à morte de todas as

causas; tempo até ao início de diabetes, e variação, entre o basal e a semana 52, na pontuação total de sintomas do questionário *Kansas City Cardiomyopathy* (KCCQ).

O KCCQ é um questionário de auto-preenchimento com 23 itens, que avalia limitações físicas, sintomas (frequência, gravidade, e variação ao longo do tempo), limitações sociais, auto-eficácia, e qualidade de vida em doentes com insuficiência cardíaca. É pontuado entre 0 e 100, com pontuações mais altas indicando menos sintomas, e uma variação de 5 pontos sendo considerada clinicamente significativa.

Os domínios do KCCQ são apresentados na Figura 3.

Figura 3: Domínios do questionário KCCQ



#### Análise estatística

As análises de eficácia foram realizadas na população intenção de tratar, que incluiu todos os doentes aleatorizados, avaliados pelo tratamento ao qual foram alocados. As análises de segurança foram realizadas na população de segurança que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

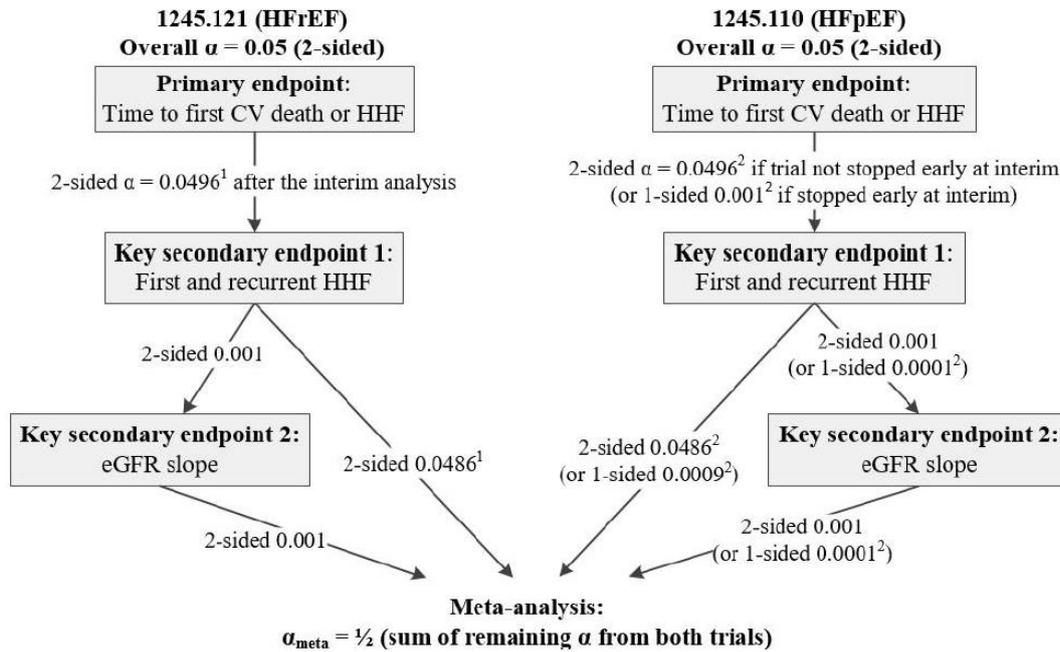
Estimou-se que seria necessário incluir 2850 doentes (com a opção de aumentar para 4000 doentes se o número de eventos primários fosse inferior ao esperado), e 841 eventos de eficácia primária, para detetar uma diferença de 20% entre grupos de tratamento (razão de riscos 0,80), com um poder de 90%, a um nível de significância bilateral de 0,05, assumindo incidência anual de eventos no grupo placebo de 15%. Estimou-se um período de recrutamento de 18 meses. Por número de eventos primários inferior ao esperado o tamanho da amostra foi depois aumentado para 3600.

O estudo teve uma análise de eficácia interina e uma análise final. A análise interina estava prevista ter lugar quando tivessem ocorrido 500 eventos primários.

Para controlar o erro global de tipo I para 0,05, foi utilizado um procedimento de testes múltiplos (MTP) hierarquizados, para a medida de resultado primária e duas medidas de resultado secundárias principais, usando a sequência descrita em medidas de resultado. Se a análise da medida de efeito primária, testada a um nível de alfa de 0,0496 bilateral (tendo em conta a análise interina), mostrasse significado estatístico, seria testada a primeira medida de efeito secundária a um nível de 0,001, e por daí em diante.

A estratégia planeada de testes está representada na Figura 4.

Figura 4: Estratégia hierarquizada de testes



## Resultados

O estudo teve lugar em 20 países (Portugal não participou), tendo-se iniciado a 6 de Abril de 2017 e com data de corte de 28 de Maio de 2020.

## Fluxo de doentes

O estudo 1245.121 (EMPEROR-Reduced) incluiu 3730 doentes, dos quais 1863 foram alocados a empagliflozina e 1867 doentes foram alocados a placebo. Quatro doentes no grupo placebo não receberam a medicação de estudo.

Durante o período de estudo, descontinuaram tratamento 511 doentes (27,4%) no grupo placebo e 482 doentes (25,9%) no grupo empagliflozina, a maioria por eventos adversos (18,3%) ou eventos fatais (9,5%), sem diferenças significativas entre grupos de tratamento.

Estes dados são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Fluxo de doentes

	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)	Total N (%)
Screened			7220
Randomised	1867 (100.0)	1863 (100.0)	3730 (100.0)
Final vital status known	1857 (99.5)	1852 (99.4)	3709 (99.4)
Alive	1583 (84.8)	1591 (85.4)	3174 (85.1)
Deceased	274 (14.7)	261 (14.0)	535 (14.3)
Vital status unknown	10 (0.5)	11 (0.6)	21 (0.6)
Completed trial or died <sup>1</sup>	1847 (98.9)	1841 (98.8)	3688 (98.9)
Prematurely discontinued trial	20 (1.1)	22 (1.2)	42 (1.1)
Consent withdrawn	9 (0.5)	11 (0.6)	20 (0.5)
Limited follow-up agreed <sup>2</sup>	2 (0.1)	2 (0.1)	4 (0.1)
Lost to follow-up to the primary endpoint <sup>3</sup>	9 (0.5)	9 (0.5)	18 (0.5)
Treated	1863 (100.0)	1863 (100.0)	3726 (100.0)
Completed treatment	1352 (72.6)	1381 (74.1)	2733 (73.3)
Prematurely discontinued study medication	511 (27.4)	482 (25.9)	993 (26.7)
Adverse event	343 (18.4)	337 (18.1)	680 (18.3)
Non-fatal events	167 (9.0)	158 (8.5)	325 (8.7)
Worsening of HF	45 (2.4)	38 (2.0)	83 (2.2)
Worsening of other pre-existing disease	20 (1.1)	20 (1.1)	40 (1.1)
Other	102 (5.5)	100 (5.4)	202 (5.4)
Fatal events	176 (9.4)	179 (9.6)	355 (9.5)
Worsening of HF	56 (3.0)	50 (2.7)	106 (2.8)
Worsening of other pre-existing disease	8 (0.4)	10 (0.5)	18 (0.5)
Other	112 (6.0)	119 (6.4)	231 (6.2)
Non-compliance with protocol	5 (0.3)	5 (0.3)	10 (0.3)
Lost to follow-up	11 (0.6)	17 (0.9)	28 (0.8)
Withdrawal by patient	124 (6.7)	92 (4.9)	216 (5.8)
Other reason	28 (1.5)	31 (1.7)	59 (1.6)

Fonte: Extraído de referência 2

### Características basais dos doentes

A idade média era de 66,8 anos, e 62,1% tinha mais de 65 anos. A maioria dos doentes era de raça branca (70,5%) ou asiática (18,0%). A maioria dos doentes (75,1%) apresentavam insuficiência cardíaca NYHA em estadio II. Do total, 24,4% apresentavam IC NYHA estadio III. A média da LVEF foi de 27,5%. A maioria apresentava insuficiência cardíaca de etiologia isquémica (51,7%), sendo 17,1% dos casos de origem desconhecida. Apresentava fibrilhação ou flutter auricular 21,2% dos doentes. Do total, 49,8% tinham diabetes de tipo 2. Do total, 73,1% dos doentes estava medicado com IECA ou ARA, 96,4% com um beta-bloqueante, 77% com um antagonista dos recetores mineralocorticóides, e 26,2% com sacubitril-valsartan. Tinham um desfibrilhador cardioversor implantável (ICD ou CRT-D) 31,4% dos doentes, e 11,8% tinham terapia de resincronização cardíaca (CRT). Não se observaram diferenças significativas nas características demográficas e clínicas entre grupos de tratamento.

As características demográficas e clínicas das populações incluídas no estudo 1245.121 (EMPEROR-Reduced), por grupo de tratamento encontram-se nas Tabelas 4.

Tabela 4: *Características clínicas das populações*

		Placebo (n= 1867)	Empagliflozina (n= 1863)
Classificação funcional NYHA, n (%)	II	1401 (75,0)	1399 (75,1)
	III	455 (24,4)	455 (24,4)
	IV	11 (0,6)	9 (0,5)
Frequência cardíaca, bpm		71,5±11,8	71,0±11,7
Pressão arterial sistólica, mm Hg		121,4±15,4	122,6±15,9
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, %		27,2±6,1	27,7±6,0
NT-proBNP (mediana), pg/ml		1926	1887
Causa de insuficiência cardíaca, n (%)	Isquêmica	946 (50,7)	983 (52,8)
	Não isquêmica	590 (31,6)	574 (30,8)
	Desconhecida	331 (17,7)	306 (16,4)
Fibrilhação auricular, n (%)		396 (21,2)	337 (18,1)
Diabetes mellitus, n (%)		929 (49,8)	927 (49,8)
Dispositivos	Cardioversor- desfibrilhador	593 (31,8)	578 (31,0)
	Resincronização cardíaca	222 (11,9)	220 (11,8)
Medicação para a IC, n (%)	Diurético	1823 (97,6)	1793 (96,2)
	IECA/ARA	1360 (72,8)	1366 (73,3)
	Beta-bloqueante	1803 (96,6)	1794 (96,3)
	Antagonista recetor mineralocorticóide	1477 (79,1)	1396 (74,9)
	Sacubitril-valsartan	518 (27,7)	461 (24,7)

Fonte: Modificado de referência 2

## Eficácia

### *Hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular*

A medida de eficácia primária foi o tempo até à ocorrência de um dos componentes do evento composto de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular.

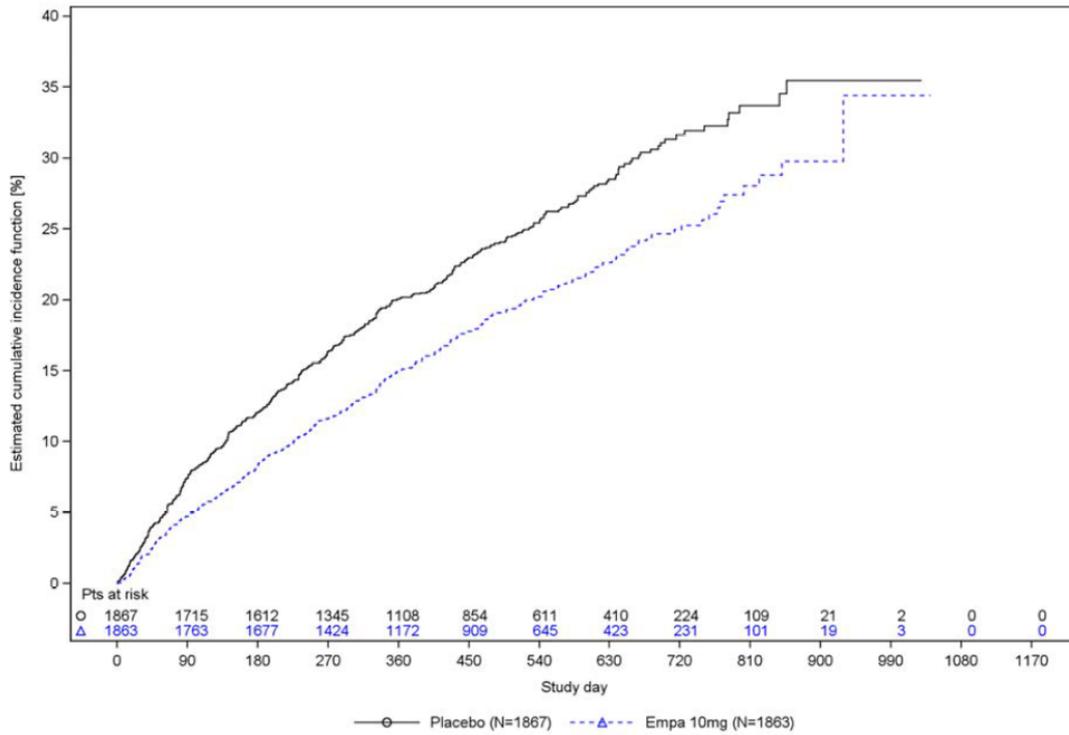
Observaram-se 361 eventos primários (19,4% dos doentes) no grupo empagliflozina e 462 eventos primários (24,7% dos doentes) no grupo placebo (razão de riscos 0,75; IC95% 0,65 a 0,86;  $p < 0,0001$ ).

Em relação aos componentes do evento primário, observou-se hospitalização por insuficiência cardíaca em 246 doentes (13,2%) no grupo empagliflozina e em 342 doentes (18,3%) no grupo placebo (razão de riscos 0,69; IC95% 0,59 a 0,81;  $p$  nominal  $< 0,0001$ ); observou-se morte cardiovascular em 187 doentes (10,0%) no grupo empagliflozina e em 202 doentes (10,8%) no grupo placebo (razão de riscos 0,92; IC95% 0,75 a 1,12;  $p$  nominal 0,413).

A incidência cumulativa de eventos primários nos grupos de tratamento é apresentada na Figura 5.

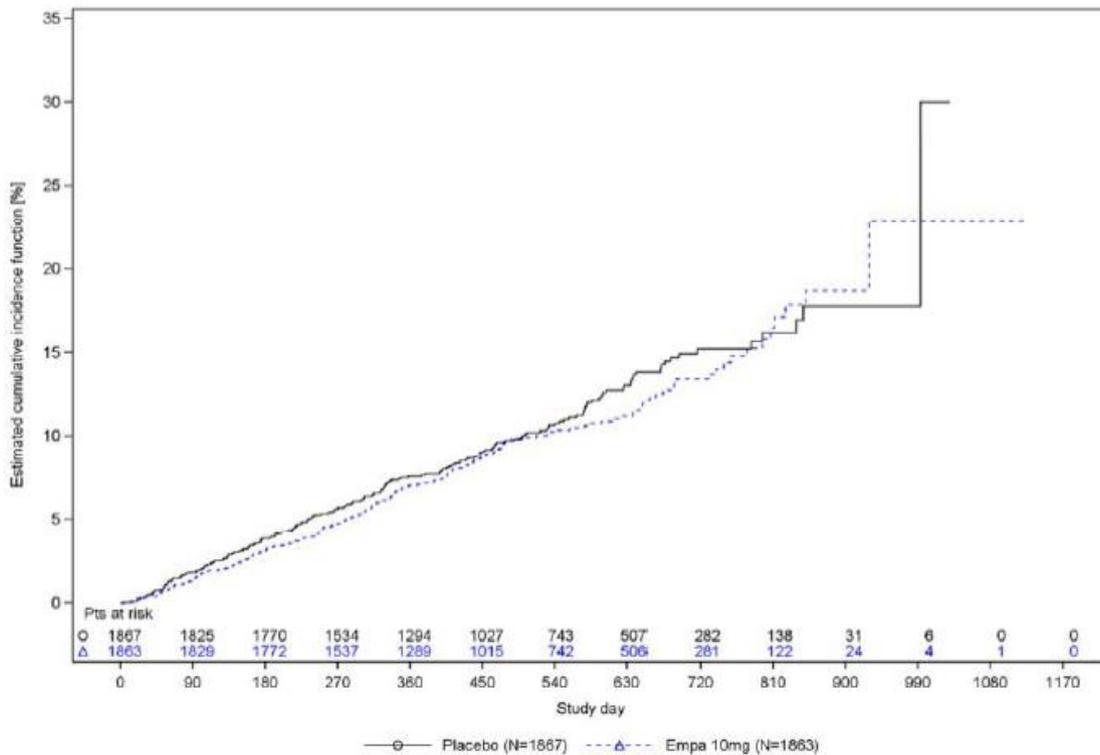
A incidência cumulativa (curvas de Kaplan-Meier) de morte cardiovascular encontra-se na Figura 6.

Figura 5: Curvas de Kaplan-Meier do evento composto 'hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular'



Fonte: Extraído de referência 2

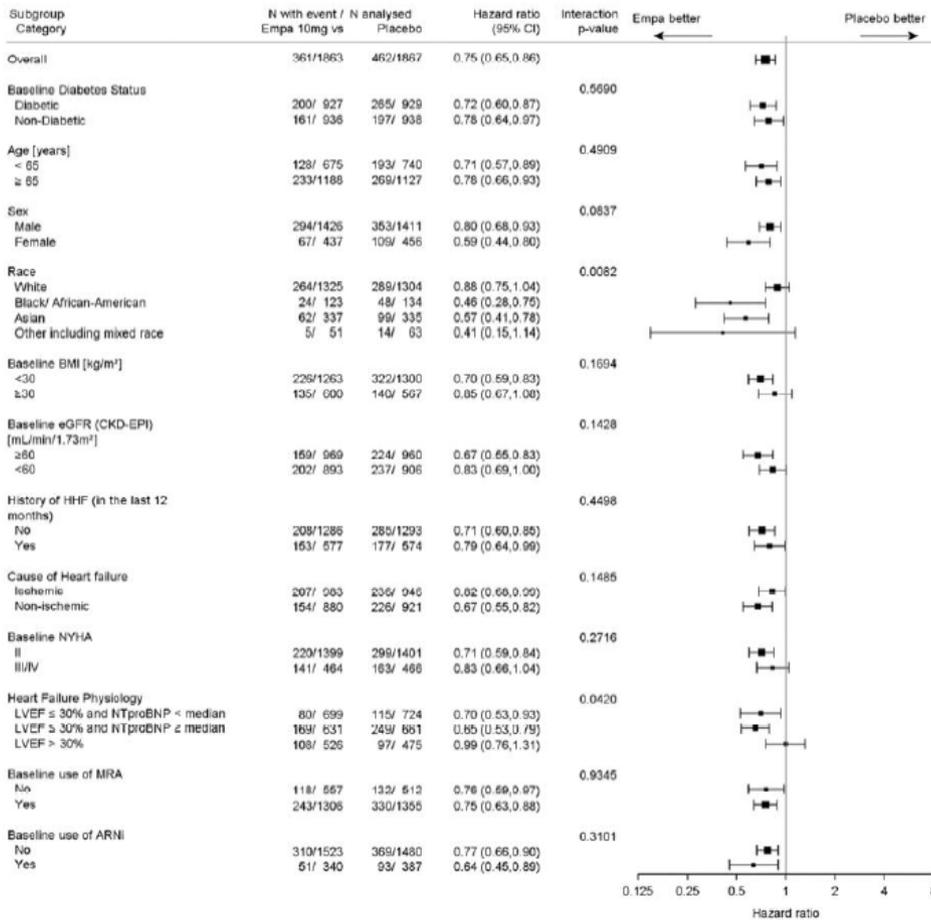
Figura 6: Curvas de Kaplan-Meier de morte cardiovascular'



Fonte: Extraído de referência 2

O efeito do tratamento na medida de eficácia primária em subgrupos pré especificados encontra-se na Figura 7. A superioridade da empagliflozina foi observada em todos os subgrupos.

Figura 7: Efeito do tratamento na medida de eficácia primária em subgrupos



Fonte: Extraído de referência 2

*Número total de hospitalizações por insuficiência cardíaca*

A principal medida de eficácia secundária foi a ocorrência de hospitalização por insuficiência cardíaca (primeira e recorrente).

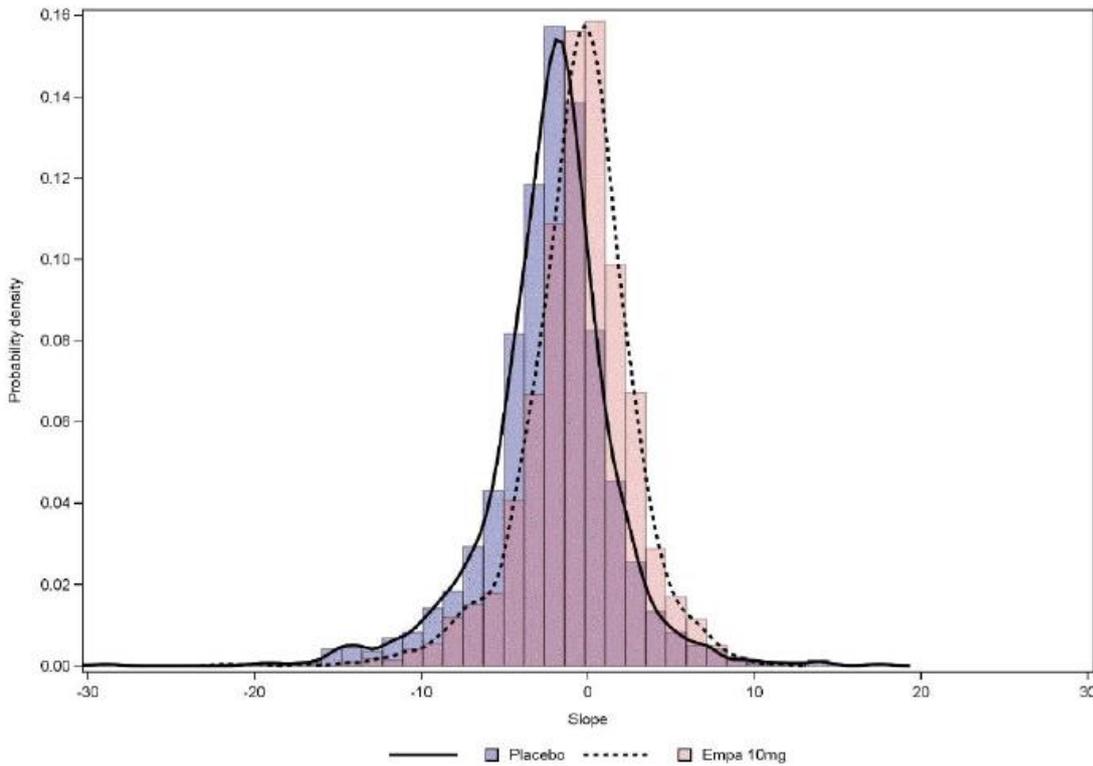
Observaram-se 246 eventos (13,2%) no grupo empagliflozina e 342 eventos (18,3%) no grupo placebo (razão de riscos 0,70; IC95% 0,58 a 0,85; p=0,0003).

*Declive da variação do eGFR (CKD-EPI) em relação ao basal*

A estimação do declive da variação do eGFR em relação ao basal foi de -0,546 (IC95% -0,991 a -0,101) no grupo empagliflozina, e de -2,278 (IC95% -2,728 a -1,828), com uma diferença entre grupos de 1,733 (IC95% 1,100 a 2,366;  $p < 0,0001$ ).

O histograma dos declives individuais dos doentes mostra um desvio no grupo empagliflozina para declínios de eGFR mais lentos (Figura 8)

Figura 8: *Distribuição dos declives da variação do eGFR nos doentes individuais*

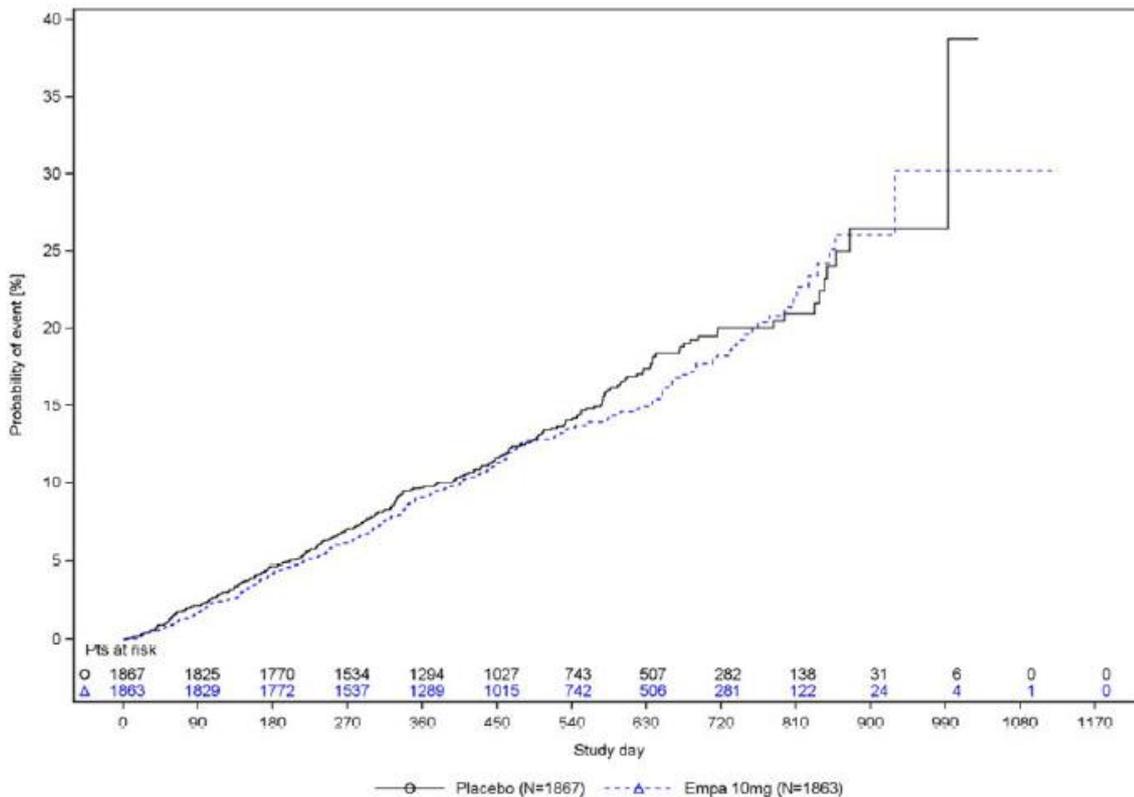


*Mortalidade global*

Observou-se uma morte de qualquer causa em 249 doentes (13,4%) no grupo empagliflozina e em 266 doentes (14,2%) no grupo placebo (razão de riscos 0,92; IC95% 0,77 a 1,10;  $p$  nominal 0,354).

As curvas de Kaplan-Meier de mortalidade global são apresentadas na Figura 9.

Figura 9: *Mortalidade global*



Fonte: Extraído de referência 2

#### Variação na pontuação total de sintomas do questionário Kansas City Cardiomyopathy

A variação na pontuação do questionário Kansas City Cardiomyopathy foi uma medida meramente exploratória. Em relação à pontuação de sumário clínico incluiu 1401/1863 doentes (75,3%) no grupo empagliflozina, e 1395/1867 doentes (74,7%) no grupo placebo.

A variação, entre o basal e a semana 52, na pontuação de sumário clínico do questionário *Kansas City Cardiomyopathy* foi de  $-2,4 \pm 0,76$  no grupo empagliflozina e de  $-4,2 \pm 0,79$  no grupo placebo (diferença 2,06; IC95% 0,16 a 3,96; p nominal= 0,034).

O questionário *Kansas City Cardiomyopathy* é um questionário de auto-preenchimento com 23 itens que quantifica a função física, sintomas (frequência, gravidade e alteração recente), função social e qualidade de vida. As pontuações são transformadas numa pontuação global que varia entre 0 e 100, com pontuações mais altas refletindo melhor estado de saúde. De acordo com o TAIM, uma variação igual ou superior a cinco pontos no sumário clínico é clinicamente significativa. Assim, a diferença observada (2,06) não tem relevância clínica.

#### Qualidade de vida avaliada pelo EQ-5D

A qualidade de vida avaliada pelo EQ-5E-5L era uma medida de eficácia exploratória e não foi tratada estatisticamente. Incluiu um número variável de doentes com perdas significativas ao longo do tempo.

## Segurança

Não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento em termos de eventos adversos. Observaram-se eventos adversos em 1420 doentes (76,2%) no grupo empagliflozina, e em 1463 doentes (78,5%) no grupo placebo.

Observaram-se eventos adversos graves (incluindo morte) em 772 doentes (41,4%) no grupo empagliflozina e em 896 (48,1%) no grupo placebo. Destes, 181 eventos (9,7%) no grupo empagliflozina, e 181 doentes (9,7%) no grupo placebo, resultaram em morte.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 322 doentes (17,3%) no grupo empagliflozina e em 328 doentes (17,6%) no grupo placebo.

Hipoglicémias foram definidas como uma glicémia em jejum inferior ou igual a 70 mg/dL ou com necessidade de assistência por terceiros. Em doentes diabéticos, observou-se hipoglicémia em 20/927 doentes no grupo empagliflozina, e em 22/926 doentes (2,4%) no grupo placebo. Em doentes não diabéticos, observou-se hipoglicémia em 1/304 doentes (0,3%) no grupo empagliflozina, e em 1/302 doentes (0,3%) no grupo placebo.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

### *Mortalidade global*

Os resultados do efeito do tratamento na mortalidade global são meramente exploratórios, uma vez que a sequência hierárquica de testes parou antes desta medida de eficácia e não podem ser usados para inferir o efeito do tratamento.

Observou-se uma morte de qualquer causa em 249 doentes (13,4%) no grupo empagliflozina e em 266 doentes (14,2%) no grupo placebo (razão de riscos 0,92; IC95% 0,77 a 1,10; p nominal 0,354).

### *Mortalidade cardiovascular*

Os resultados do efeito do tratamento na mortalidade cardiovascular são meramente exploratórios. O estudo não foi desenhado para ter poder estatístico para detetar uma diferença entre grupos de tratamento na mortalidade cardiovascular, e a mortalidade cardiovascular não foi incluída na sequência hierarquizada de testes para controlar para um erro de tipo I.

Observou-se morte cardiovascular em 187 doentes (10,0%) no grupo empagliflozina e em 202 doentes (10,8%) no grupo placebo (razão de riscos 0,92; IC95% 0,75 a 1,12; p nominal 0,413).

### *Qualidade de vida*

A variação na pontuação do questionário *Kansas City Cardiomyopathy* foi uma medida meramente exploratória. Em relação à pontuação de sumário clínico incluiu 1401/1863 doentes (75,3%) no grupo empagliflozina, e 1395/1867 doentes (74,7%) no grupo placebo.

## Jardiance (empagliflozina)

A variação, entre o basal e a semana 52, na pontuação de sumário clínico do questionário *Kansas City Cardiomyopathy* foi de  $-2,4 \pm 0,76$  no grupo empagliflozina e de  $-4,2 \pm 0,79$  no grupo placebo (diferença 2,06; IC95% 0,16 a 3,96; p nominal= 0,034).

### *Hospitalização por insuficiência cardíaca*

O tratamento com empagliflozina esteve associada a uma redução de 30% no risco de hospitalização por insuficiência cardíaca.

Observaram-se 246 eventos (13,2%) no grupo empagliflozina e 342 eventos (18,3%) no grupo placebo (razão de riscos 0,70; IC95% 0,58 a 0,85; p=0,0003).

### *Eventos adversos*

Não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento em termos de eventos adversos. Observaram-se eventos adversos em 1420 doentes (76,2%) no grupo empagliflozina, e em 1463 doentes (78,5%) no grupo placebo.

Observaram-se eventos adversos graves (incluindo morte) em 772 doentes (41,4%) no grupo empagliflozina e em 896 (48,1%) no grupo placebo. Destes, 181 eventos (9,7%) no grupo empagliflozina, e 181 doentes (9,7%) no grupo placebo, resultaram em morte.

### *Eventos adversos graves*

Não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento em termos de eventos adversos graves. Observaram-se eventos adversos graves (incluindo morte) em 772 doentes (41,4%) no grupo empagliflozina e em 896 (48,1%) no grupo placebo.

### *Descontinuação de tratamento por eventos adversos*

Não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento em termos de descontinuação de tratamento por eventos adversos. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 322 doentes (17,3%) no grupo empagliflozina e em 328 doentes (17,6%) no grupo placebo.

### *Mortalidade por eventos adversos*

Não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento em termos de mortalidade por eventos adversos. Observaram-se eventos adversos graves (incluindo morte) em 772 doentes (41,4%) no grupo empagliflozina e em 896 (48,1%) no grupo placebo. Destes, 181 eventos (9,7%) no grupo empagliflozina, e 181 doentes (9,7%) no grupo placebo, resultaram em morte.

## 7. Qualidade da evidência submetida

Considerou-se as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito, tendo avaliado a certeza da evidência para cada medida de resultado.

A certeza da evidência foi classificada como moderada para mortalidade global, e mortalidade cardiovascular, como baixa para a qualidade de vida, e como alta para todas as outras medidas de resultado. A certeza da evidência global foi classificada como moderada. Isto significa que que estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito: o verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade de possa ser substancialmente diferente.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Avaliou-se o benefício adicional de empagliflozina na indicação *“para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção reduzida”*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de empagliflozina numa única população (doentes adultos com insuficiência cardíaca crónica sintomática e com fração de ejeção reduzida), em que a intervenção era empagliflozina mais terapêutica padrão otimizada, e o comparador era terapêutica padrão otimizada isoladamente. Em Portugal, a terapêutica padrão otimizada inclui, pelo menos, a seguinte medicação: inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) ou antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAs) e beta-bloqueantes titulados nas doses máximas toleradas; diuréticos para aliviar os sintomas e os sinais de congestão; em doentes ainda sintomáticos, com fracção de ejeção  $\leq 35\%$ , antagonista dos recetores da aldosterona (espironolona e eplerenona) titulado na dose máxima tolerada. Se ainda sintomáticos, com fracção de ejeção  $\leq 35\%$ , substituir IECA ou ARA por inibidor da neprilisina e dos recetores da angiotensina (sacubitril/valsartan).

Para suportar o benefício adicional na população de interesse o TAIM submeteu um único estudo (estudo 1245.121 [EMPEROR-Reduced]). O estudo 1245.121 [EMPEROR-Reduced]<sup>2</sup> foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 20 países (11 países europeus, 3 países da América Latina, 3 países asiáticos, EUA, Canadá, Índia e Austrália, Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 3730 doentes adultos, com insuficiência cardíaca crónica classe II, III ou IV NYHA, e uma fração de ejeção de 40% ou menos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem empagliflozina na dose de 10 mg uma vez por dia (n= 1863) ou placebo (n= 1867), ambos em associação com terapêutica padrão otimizada, e avaliou a um evento composto de agravamento da insuficiência cardíaca (com hospitalização para a insuficiência cardíaca) ou morte cardiovascular. O estudo indicou que a empagliflozina em combinação com terapêutica padrão otimizada tem benefício adicional em relação a terapêutica padrão otimizada isoladamente, em termos de hospitalização por insuficiência cardíaca: o tratamento com empagliflozina esteve associada a uma redução de 30% no risco de hospitalização por insuficiência cardíaca. Observaram-se 246 eventos (13,2%) no grupo empagliflozina e 342 eventos (18,3%) no grupo placebo (razão de riscos 0,70; IC95% 0,58 a 0,85; p=0,0003).

Não foram demonstradas diferenças significativas entre grupos de tratamento em relação a qualidade de vida, mortalidade cardiovascular ou mortalidade global.

Basalmente, 73,1% dos doentes estava medicado com IECA ou ARA, 96,4% com um beta-bloqueante, 77% com um antagonista dos recetores mineralocorticóides, e 26,2% com sacubitril-valsartan. Tinham um desfibrilhador cardioversor implantável (ICD ou CRT-D) 31,4% dos doentes, e 11,8% tinham terapia de resincronização cardíaca (CRT). Este perfil reflete o tratamento padrão otimizado utilizado em Portugal, pelo que a população do estudo 1245.121 (EMPEROR-Reduced) é relevante para Portugal.

A evidência submetida foi em geral de boa qualidade, tendo a certeza da evidência global sido classificada como moderada. Contudo, o TAIM optou por medidas de efeito compostas que dificultam a interpretação dos resultados. Por exemplo, a medida de eficácia primária foi um evento composto de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular. Assim, os resultados do efeito do tratamento na mortalidade cardiovascular, por exemplo, são meramente exploratórios, uma vez que o estudo não foi desenhado para ter poder estatístico para detetar uma diferença entre grupos de tratamento na mortalidade cardiovascular, e a mortalidade cardiovascular não foi incluída na sequência hierarquizada de testes para controlar para um erro de tipo I.

Adicionalmente, os resultados do efeito do tratamento na mortalidade global também devem ser considerados meramente exploratórios, pelo que estes resultados não devem ser usados para inferir o efeito do tratamento.

A empagliflozina não levantou preocupações especiais de segurança, sendo a incidência de eventos adversos, eventos adversos graves, e de descontinuações de tratamento por eventos adversos, semelhante à do grupo comparador. Na população não diabética não se observaram eventos hipoglicémicos graves. Não é reportada a incidência global de hipoglicémias sintomáticas na população diabética e não diabética, e este facto limita a interpretação dos resultados.

Na evidência submetida não existem dados sobre efeito comparativo do tratamento a longo prazo, pelo que, a longo prazo, o efeito da empagliflozina no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida é desconhecido.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Avaliou-se o benefício adicional de empagliflozina na indicação *“para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção reduzida”*.

Concluiu-se que existe indicação de que empagliflozina adicionada a terapêutica padrão otimizada, apresenta valor terapêutico adicional não quantificável, em relação a terapêutica padrão otimizada isoladamente.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

Um estudo multicêntrico, que teve lugar em 20 países (11 países europeus, 3 países da América Latina, 3 países asiáticos, EUA, Canadá, Índia e Austrália, Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 3730 doentes adultos, com insuficiência cardíaca crónica classe II, III ou IV NYHA, e uma fração de ejeção de 40% ou menos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem empagliflozina na dose de 10 mg uma vez por dia (n= 1863) ou placebo (n= 1867), ambos em associação com terapêutica padrão otimizada, e avaliou a um evento composto de agravamento da insuficiência cardíaca (com hospitalização para a insuficiência cardíaca) ou morte cardiovascular, indicou que a empagliflozina em combinação com terapêutica padrão otimizada tem benefício adicional em relação a terapêutica padrão

otimizada isoladamente, em termos de hospitalização por insuficiência cardíaca: o tratamento com empagliflozina esteve associada a uma redução de 30% no risco de hospitalização por insuficiência cardíaca. Observaram-se 246 eventos (13,2%) no grupo empagliflozina e 342 eventos (18,3%) no grupo placebo (razão de riscos 0,70; IC95% 0,58 a 0,85;  $p=0,0003$ ). Não foi possível avaliar o efeito do tratamento na mortalidade global, mortalidade cardiovascular ou qualidade de vida.

A empagliflozina não levantou preocupações especiais de segurança.

## 10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento empagliflozina, adicionada a terapêutica padrão otimizada (SOC) no tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção reduzida (ICFEr). O comparador foi a SOC utilizada isoladamente.

A população considerada no modelo incluiu os doentes adultos com idade igual ou superior a 18 anos com ICFEr de valor igual ou inferior a 40%, de classes funcionais NYHA II, III ou IV. Esta constitui a população incluída no ensaio EMPEROR-Reduced, que serviu de base para medição da efetividade.

Foi desenvolvido um modelo de Markov que permite seguir os doentes com ICFEr até à sua morte. O modelo simula a sua evolução através de estádios de saúde definidos em função do clinical summary score (CSS) do questionário KCCQ.

O modelo prevê transições entre todos os estádios, o que significa que incorpora a possibilidade de a carga da ICFEr poder aumentar ou diminuir. Adicionalmente, são capturados possíveis eventos transitórios de internamento por insuficiência cardíaca (IC) ou devido a eventos adversos (EA).

As consequências tiveram por base os resultados do estudo EMPEROR-Reduced. Nomeadamente, foram estimadas as probabilidades de transição entre estádios (score KCCQ-CSS), e os vários outcomes por estádio (internamento por IC, mortalidade por DCV e mortalidade global (OS)).

Foi extrapolado o tempo em tratamento, com base no ensaio clínico, utilizando curvas de sobrevivência selecionadas com base nas técnicas habituais.

Foram considerados os seguintes EA: infeção do trato urinário, infeção micótica genital, insuficiência renal aguda, lesão hepática, depleção de volume, hipotensão, evento hipoglicémico e fratura óssea.

Para cada quartil KCCQ-CSS, os dados de qualidade de vida foram baseados nos dados do questionário EQ-5D-5L, recolhidos no ensaio EMPEROR-Reduced. O algoritmo baseado nas preferências da população portuguesa foi utilizado para converter os resultados do EQ-5D-5L em utilidades. O modelo considerou também a diminuição de utilidade por ocorrência de EA e por internamento por IC.

Embora os estádios do modelo serem definidos em função do score KCCQ-CSS, o questionário sobre prática clínica, para medição de custos, foi estratificado em função da classe NYHA. Assim, foi necessário criar previamente uma matriz de relação entre os quartis KCCQ-CSS e as classes NYHA.

O consumo de recursos de saúde em doentes com ICFer foi estimado com base num painel de 5 peritos especialistas em Cardiologia e Medicina Interna. O consumo de recursos de saúde, em particular consultas, episódios de urgência, internamentos, meios complementares de diagnóstico e terapêutica (MCDT) e medicação foi estimado para cada classe funcional definida em função da classificação NYHA.

## 11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a comparticipação pelo Estado no preço do medicamento, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A comparticipação pelo Estado no preço do medicamento, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

## 12. Referências bibliográficas

Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Empagliflozina). INFARMED IP. 25 de Setembro de 2021;

Clinical Study Report. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg compared to placebo, in patients with chronic Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF). BI trial number: 1245.121. 15 September 2020.