

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

EDISTRIDE (DAPAGLIFLOZINA)

Edistride 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.

12/04/2022

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 29/03/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Dapagliflozina

Nome do medicamento: Edistride

Apresentações: 14 unidades, comprimido revestido por película, 10 mg, n.º registo 5764402; 28 unidades, comprimido revestido por película, 10 mg, n.º registo 5764410

Titular da AIM: AstraZeneca AB

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: *Edistride é indicado em adultos para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção reduzida.*

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

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

Face a terapêutica padrão isoladamente, a dapagliflozina apresenta valor terapêutico acrescentado menor quando adicionada a terapêutica padrão otimizada.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Edistride (dapagliflozina) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características especificadas do medicamento e da doença em causa.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

Em Portugal a insuficiência cardíaca é um problema de saúde pública (1). Atinge um elevado número de pessoas, associa-se a internamentos recorrentes e a morbilidade e mortalidade elevadas, e a sua prevalência continua a subir (1).

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 (1).

A 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 (2,3). 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 (4,5,6). Em 2035 é exetável que 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 (1). 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 (1).

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 tecnologia e alternativas terapêuticas

A dapagliflozina é um inibidor da SGLT2 que melhora o controlo glicémico inibindo a reabsorção de glucose e aumentando a excreção urinária do excesso de glucose (EPAR). 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 dapagliflozina é o primeiro SGLT2i a apresentar resultados de segurança e eficácia num ensaio clínico em doentes com ICFeR (McMurray et al.,2019). Os doentes com ICFeR tratados com dapagliflozina em adição à terapêutica padrão recomendada pelas orientações apresentaram um risco significativamente menor de morte cardiovascular ou hospitalização por IC em comparação com os doentes que receberam apenas a terapêutica padrão. Este efeito foi observado em doentes com e sem diabetes. A adição de

Forxiga (dapagliflozina)

dapagliflozina a terapêutica standard de base constitui uma alteração à prática clínica atual, e pode constituir uma inovação terapêutica nesta área.

A terapêutica padrão dos doentes sintomáticos com insuficiência cardíaca crónica, com fracção de ejeção reduzida, 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 $> 5 \text{ mmol/L}$.

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

- Substituir IECA ou ARA por inibidor da neprilisina e dos recetores da angiotensina (sacubitril/valsartan). 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 $\geq 70 \text{ bpm}$, sob beta-bloqueante em dose máxima tolerada
- Eventual terapêutica de ressincronização cardíaca em doente em ritmo sinusal, com QRS $\geq 130 \text{ ms}$;

Se sintomas resistentes, é de considerar:

- Digoxina
- Hidralazina + dinitrato de isossorbido
- Dispositivo de Assistência Ventricular Esquerda ou transplante cardíaco

Os cardioversores desfibriladores (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 ≥ 3 meses de terapêutica médica otimizada, desde que se preveja uma sobrevida superior a um 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.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

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

A Tabela 1 mostra as sub-populações e os comparadores selecionados pela Comissão para avaliação de dapagliflozina.

Tabela 1: Populações, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com insuficiência cardíaca crónica sintomática e com fração de ejeção reduzida	Dapagliflozina + terapêutica padrão otimizada*	Terapêutica padrão otimizada

* Para definição de terapêutica padrão otimizada ver ponto 2.

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidos pela Comissão encontram-se na Tabela 3. A Comissão classificou estas *medidas de resultado* por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

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

Medidas de resultado	Pontuação	Classificação da importância
Mortalidade total	9	crítico
Mortalidade cardiovascular	9	crítico
Internamentos hospitalares por descompensação de insuficiência cardíaca	7	crítico
Qualidade de vida	8	crítico
Agravamento da função renal	6	Importante
Eventos adversos	5	Importante
Eventos adversos graves	8	Crítica
Taxa de abandono da terapêutica por eventos adversos	8	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

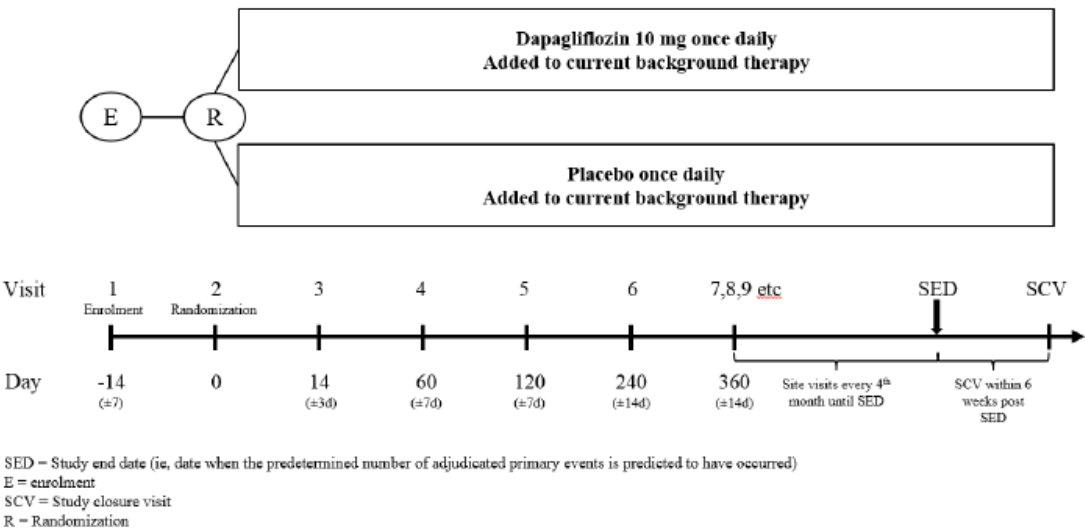
Estudo D1699C00001 (DAPA-HF)²

Desenho de estudo

O estudo D1699C00001 (DAPA-HF)² foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 20 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 4.744 doentes adultos, com insuficiência cardíaca 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 dapagliflozina na dose de 10 mg uma vez por dia (n= 2373) ou placebo (n= 2371), ambos em associação com terapêutica recomendada, e avaliou a um evento composto de agravamento da insuficiência cardíaca (com hospitalização ou requerendo uma visita ao serviço de urgência e tratamento endovenoso para a insuficiência cardíaca) ou morte cardiovascular.

O desenho do estudo D1699C00001 (DAPA-HF) está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo D1699C00001 (DAPA-HF)*



Fonte: Extraído de referência 2

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes adultos (≥ 18 anos), com história documentada de insuficiência cardíaca sintomática com fração de ejeção reduzida há pelo menos 2 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% nos últimos 12 meses. No caso de existirem várias avaliações da LVEF durante esse período, foi usada a avaliação mais recente. Os doentes submetidos a revascularização coronária (cirúrgica ou percutânea), reparação/substituição valvular, implantação de dispositivo de resincronização cardíaca, ou qualquer outra intervenção farmacológica (por exemplo, início de beta-bloqueante) ou cirúrgica que pudesse melhorar a LVEF, tinham de ter uma medição da LVEF pelo menos 3 meses após essa intervenção para serem elegíveis. Os doentes tinham ainda de apresentar um péptido natriurético pro tipo-b N-terminal (NT-proBNP) igual ou superior a 600 pg/mL (ou, no caso de hospitalização por insuficiência cardíaca nos últimos 12 meses, um NT-proBNP igual ou superior a 400 pg/mL; ou no caso de flutter ou fibrilhação auricular um NT-proBNP não inferior a 900 pg/mL). Os doentes tinham de receber terapêutica padrão otimizada, estável há pelo menos 4 semanas, que obrigatoriamente incluía (exceto em caso de intolerância ou contraindicação) um inibidor do enzima de conversão da angiotensina (IECA), ou um bloqueador do recetor da angiotensina II (ARA), ou sacubitril-valsartan, mais um beta-bloqueante, mais um antagonista dos recetores mineralocorticóides.

Foram excluídos os doentes que receberam um inibidor SGLT2 nas últimas 8 semanas; com diabetes de tipo 1; com hipotensão sintomática ou uma sistólica inferior a 95 mm Hg; com insuficiência cardíaca aguda (descompensada) ou hospitalização por insuficiência cardíaca descompensada nas últimas 4 semanas; com enfarte do miocárdio, angina instável, AVC ou acidente isquémico transitório nas últimas 12 semanas; com revascularização coronária (endovascular ou cirúrgica) nas últimas 12 semanas; com implantação de dispositivo de resincronização cardíaca nas últimas 12 semanas ou intenção de o implantar; com insuficiência cardíaca devido a cardiomiopatia restritiva, miocardite ativa, pericardite constrictiva, cardiomiopatia hipertrófica (obstrutiva), ou doença valvular primária não corrigida; 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 30 mL/min/1,73 m² por CKD-EPI.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados na relação de 1:1, para dapagliflozina 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 (sim vs não) 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 14 dias. Após aleatorização, os doentes receberam dapagliflozina 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 basalmente, e aos 14 e 60 dias, com foco na avaliação da insuficiência cardíaca. Foram ainda avaliados aos 4 meses, e cada 4 meses daí em diante.

Os procedimentos realizados durante o estudo estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3: *Procedimentos ao longo do estudo*

Activity	Enrolment	Randomisation	Site visits					PTDV	SCV	Reference in CSP
Visit number	1	2	3	4	5	6	7, 8, 9 etc.	PTDV	SCV	
Day	-14 (±7)	0	14 (±3)	60 (±7)	120 (±7)	240 (±14)	Day 360 (±14 and every 4th month)		≤6 weeks from SED	
Sign ICF	X									4.1.1
Enrolment in IxRS	X									4.1.1
Local laboratory assessment of NT-proBNP ^a	X ^a									4.1.1
Inclusion/exclusion criteria	X	X								3.1 & 3.2
Demography	X									4.1.1
Medical/surgical history	X									4.1.1
General physical examination	X							X	X	5.2.2
Targeted physical examination		X	X	X	X	X	X			5.2.2
Assessment of left ventricular function ^b	X									4.1.1
Echocardiographic assessment of cardiac structure and function ^c		X				X				4.1.1 5.8

Fonte: Extraído de referência 2

Activity	Enrolment	Randomisation	Site visits					PTDV	SCV	Reference in CSP
Visit number	1	2	3	4	5	6	7, 8, 9 etc.	PTDV	SCV	
Day	-14 (±7)	0	14 (±3)	60 (±7)	120 (±7)	240 (±14)	Day 360 (±14 and every 4th month)		≤6 weeks from SED	
NYHA Functional Classification	X				X	X		X	X	5.1.6
ECG	X									5.2.3
Height	X									5.2.4.2
Vital signs (BP, pulse and body weight)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	5.2.4
Pregnancy testing	X	X								4.1.1
Randomisation in IxRS		X								3.5
Concomitant medication and cardiac and HF-related procedures		X	X	X	X	X	X	X	X	7.7
Central laboratory assessments ^d	X	X	X	X	X	X	X	X	X	5.2.1
PK sampling (pre-dose) ^e							X			5.4
ePRO questionnaires ^f		X			X	X	X ^f	X	X	5.1.11

Fonte: Extraído de referência 2

Activity	Enrolment	Randomisation	Site visits					PTDV	SCV	Reference in CSP
Visit number	1	2	3	4	5	6	7, 8, 9 etc.	PTDV	SCV	
Day	-14 (±7)	0	14 (±3)	60 (±7)	120 (±7)	240 (±14)	Day 360 (±14 and every 4th month)		≤6 weeks from SED	
Potential endpoint events, SAEs, DAEs, AEs of interest ^a	X	X	X	X	X	X	X	X	X	5.1.1 & 6.3
Dispense study drug (including kit verification in IxRS)/Collect study drug		X ^b			X	X	X	X ^c	X ^c	7.2
Study drug compliance reminder		X	X	X	X	X	X			7.5
Sample for future biomarker research, optional ^j		X					X			5.7

Fonte: Extraído de referência 2

Medidas de resultado

A medida de eficácia primária foi o tempo até à primeira ocorrência de qualquer dos componentes de um evento composto de agravamento da insuficiência cardíaca definido por hospitalização por insuficiência cardíaca ou uma visita ao serviço de urgência com tratamento endovenoso para a insuficiência cardíaca, ou morte cardiovascular.

A principal medida de eficácia secundária foi o tempo até à primeira ocorrência de qualquer dos componentes de uma medida composta de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular. As outras medidas de eficácia secundária incluíram a ocorrência de um evento composto de número total de hospitalizações por insuficiência cardíaca, ou morte cardiovascular; a variação entre o basal e o mês 8, na pontuação total de sintomas do questionário *Kansas City Cardiomyopathy* (KCCQ); tempo até à primeira ocorrência de qualquer dos componentes de um evento composto de redução sustida de pelo menos 50% no eGFR ou insuficiência renal terminal; e tempo até à morte de todas as causas.

O KCCQ é pontuado entre 0 e 100, com pontuações mais altas indicando menos sintomas, e uma variação de 5 pontos sendo considerada clinicamente significativa.

As medidas de eficácia exploratórias incluíram, entre outras, qualidade de vida (EQ-5D-5L).

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 4500 doentes (2250 doentes por grupo de tratamento), e 844 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 de eventos no grupo placebo de 11%. Estimou-se um período de recrutamento de 18 meses, e um período de seguimento médio de 24 meses.

O estudo teve uma análise de eficácia interina e uma análise final. A análise interina estava prevista ter lugar quando tivessem ocorrido 74,8% (n= 664) dos eventos primários estimados como necessários.

Para controlar o erro global de tipo I para 0,05, foi utilizado um procedimento de testes múltiplos (MTP) hierarquizados, usando a sequência descrita em medidas de resultado. Se a análise da primeira medida de efeito mostrasse significado estatístico, seria testada a segunda medida, e por daí em diante.

Na análise primária, o TAIM considerou que os doentes censurados antes da data de análise primária por dados em falta (por retirada do consentimento, perda para seguimento, ou falta de medidas de resultado durante o seguimento) no grupo dapagliflozina, foram considerados como experienciando a medida de eficácia primária. Os doentes do grupo placebo censurados antes da data da análise primária foram censurados e considerados livres de eventos.

Resultados

O estudo teve lugar em 20 países (Portugal não participou), tendo-se iniciado a 8 de Fevereiro de 2017 e com data de corte de 11 de Agosto de 2019.

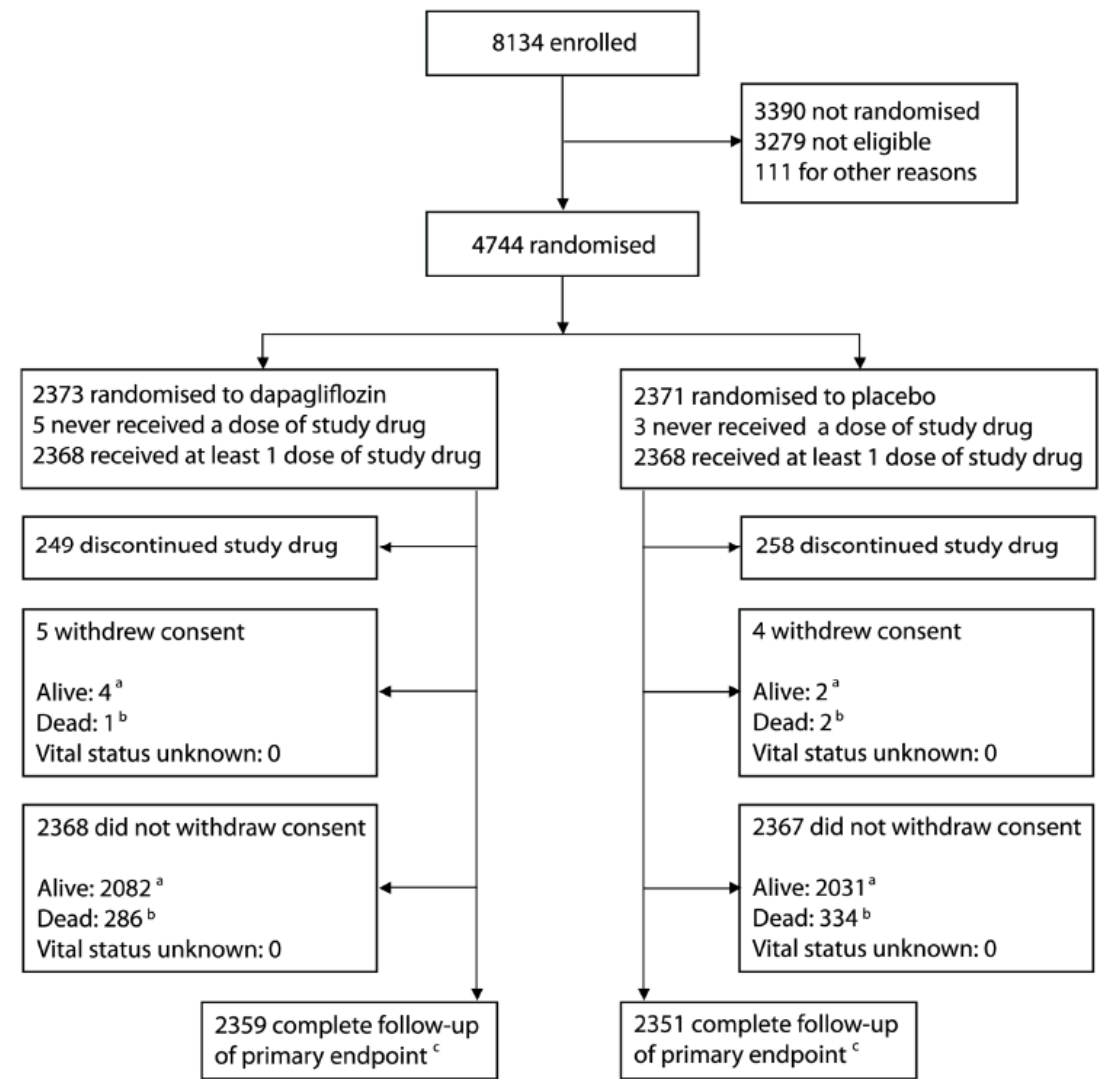
Fluxo de doentes

O estudo D1699C00001 (DAPA-HF) incluiu 4744 doentes, dos quais 2373 alocados ao grupo dapagliflozina e 2371 alocados ao grupo placebo. Cinco doentes no grupo dapagliflozina e três doentes no grupo placebo não receberam a medicação de estudo.

Durante uma média de 18,2 meses (intervalo 0 a 27,8 meses) de estudo, descontinuaram tratamento 249 doentes (10,5%) no grupo dapagliflozina e 258 doentes (10,9%) no grupo placebo.

Estes dados são apresentados na Figura 2.

Figura 2: Fluxo de doentes



Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

A idade média era de 66,3 anos, e 57,2% tinha mais de 65 anos. A maioria dos doentes era de raça branca (70,3%) ou asiática (23,5 %). A maioria dos doentes (67,5%) apresentavam insuficiência cardíaca NYHA em estadio II. Do total, 31,6% apresentavam IC NYHA estadio III. A mediana da LVEF foi de 32%. A maioria apresentava insuficiência cardíaca de etiologia isquémica (56,4%), sendo 8,1% dos casos de origem desconhecida. Apresentava fibrilhação ou flutter auricular 23,8% dos doentes, e 47,4% tinha uma história prévia de hospitalização por insuficiência cardíaca. Do total, 41,8% tinham diabetes de tipo 2. Do total, 83,3% dos doentes estava medicado com IECA ou ARA, 96,1% com um beta-bloqueante,

71% com um antagonista dos recetores mineralocorticóides, e 10,7% com sacubitril-valsartan. Não se observaram diferenças significativas nas características demográficas e clínicas entre grupos de tratamento.

As características demográficas e clínicas das populações incluídas no estudo D1699C00001 (DAPA-HF), por grupo de tratamento encontram-se nas Tabelas 4.

Tabela 4: Características clínicas das populações

		Dapagliflozina (n= 2373)	Placebo (n= 2371)
Classificação funcional NYHA, n (%)	II	1606 (67,7)	1597 (67,4)
	III	747 (31,5)	751 (31,7)
	IV	20 (0,8)	23 (1,0)
Frequência cardíaca, bpm		71,5±11,6	71,5±11,8
Pressão arterial sistólica, mm Hg		122,0±16,3	121,6±16,3
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, %		31,2±6,7	30,9±6,9
NT-proBNP (mediana), pg/ml		1428	1446
Causa de insuficiência cardíaca, n (%)	Isquémica	1316 (55,5)	1358 (57,3)
	Não isquémica	857 (36,1)	830 (35,0)
	Desconhecida	200 (8,4)	183 (7,7)
Hospitalização insuficiência cardíaca, n (%)		1124 (47,4)	1127 (47,5)
Fibrilhação auricular, n (%)		916 (38,6)	902 (38,0)
Diabetes mellitus, n (%)		993 (41,8)	990 (41,8)
Dispositivos	Cardioversor-desfibrilhador	622 (26,2)	620 (26,1)
	Resincronização cardíaca	190 (8,0)	164 (6,9)
Medicação para a IC, n (%)	Diurético	2216 (93,4)	2217 (93,5)
	IECA	1332 (56,1)	1329 (56,1)
	ARA	675 (28,4)	632 (26,7)
	Beta-bloqueante	2278 (96,0)	2280 (96,2)
	Antagonista recetor mineralocorticóide	1696 (71,5)	1674 (70,6)
	Sacubitril-valsartan	250 (10,5)	258 (10,9)

Fonte: Modificado de referência 2

Eficácia

Agravamento da insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular

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

O agravamento da insuficiência cardíaca foi definido por hospitalização por insuficiência cardíaca ou uma visita ao serviço de urgência com tratamento endovenoso para a insuficiência cardíaca.

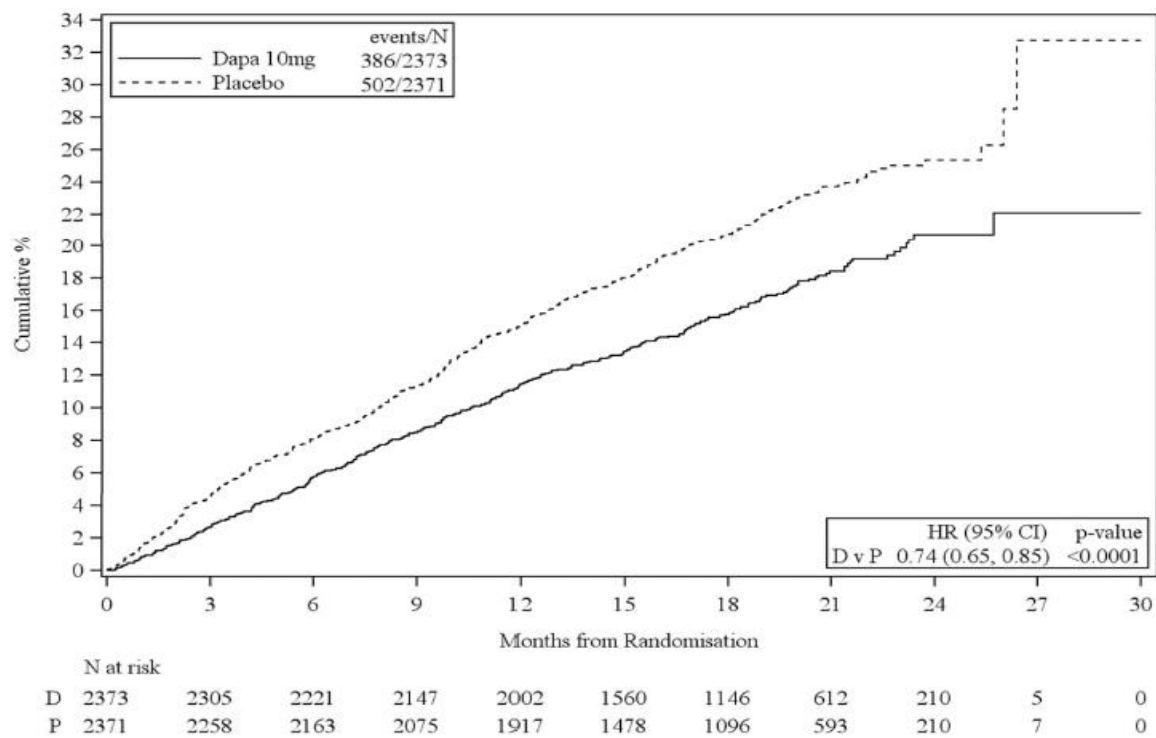
Observaram-se 386 eventos primários (16,3% dos doentes) no grupo dapagliflozina e 502 eventos primários (21,2% dos doentes) no grupo placebo (razão de riscos 0,74; IC95% 0,65 a 0,85; $p < 0,001$).

Em relação aos componentes do evento primário, observou-se hospitalização por insuficiência cardíaca em 231 doentes (9,7%) no grupo dapagliflozina e em 318 doentes (13,4%) no grupo placebo (razão de riscos 0,70; IC95% 0,59 a 0,83; p nominal $< 0,0001$); observou-se uma visita ao serviço de urgência com tratamento endovenoso para a insuficiência cardíaca em 10 doentes (0,4%) no grupo dapagliflozina e em 23 doentes (1,0%) no grupo placebo (razão de riscos 0,43; IC95% 0,20 a 0,90; p nominal 0,0213); observou-se morte cardiovascular em 227 doentes (9,6%) no grupo dapagliflozina e em 273 doentes (11,5%) no grupo placebo (razão de riscos 0,82; IC95% 0,69 a 0,98; p nominal 0,0294).

A incidência cumulativa de eventos primários nos grupos de tratamento é apresentada na Figura 3.

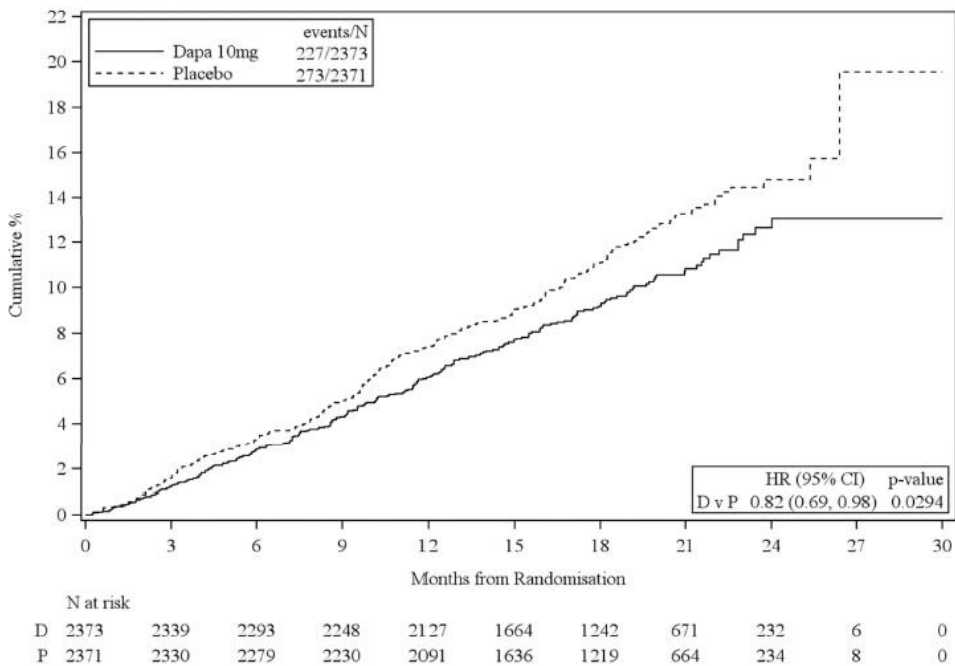
A incidência cumulativa (curvas de Kaplan-Meier) de morte cardiovascular encontra-se na Figura 4.

Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier do evento composto ‘agravamento da insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular’



Fonte: Extraído de referência 2

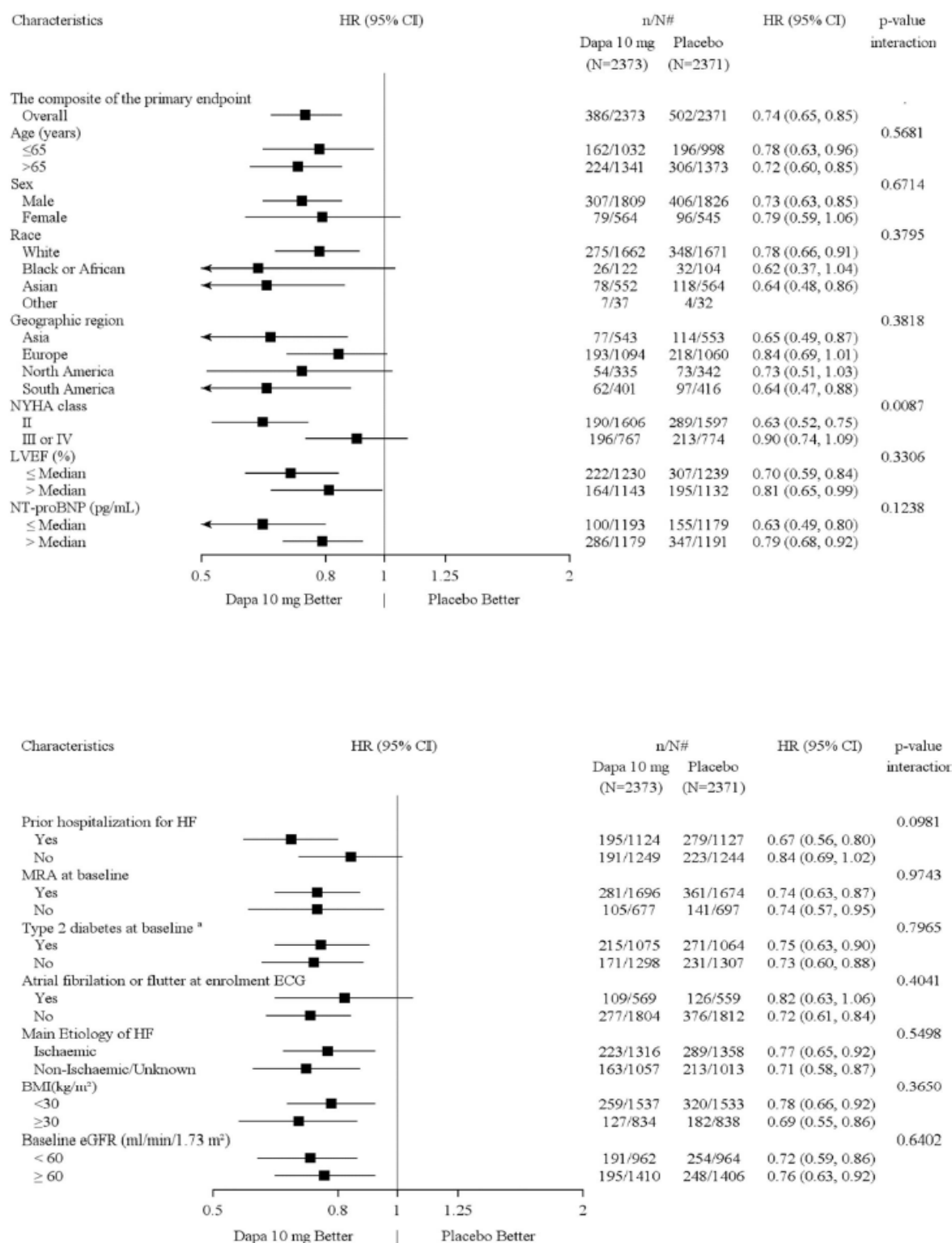
Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier de morte cardiovascular



Fonte: Extraído de referência 2

O efeito do tratamento na medida de eficácia primária em subgrupos pré-especificados encontra-se na Figura 5. A superioridade da dapagliflozina foi observada em todos os subgrupos.

Figura 5: Efeito do tratamento na medida de eficácia primária em subgrupos



Fonte: Extraído de referência 2

Hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular

A principal medida de eficácia secundária foi o tempo até à primeira ocorrência de um dos componentes da medida composta de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular.

Observaram-se 382 eventos (16,1% dos doentes) no grupo dapagliflozina e 495 eventos (20,9% dos doentes) no grupo placebo (razão de riscos 0,75; IC95% 0,65 a 0,85; $p < 0,001$).

Número total de hospitalizações por insuficiência cardíaca e morte cardiovascular

Observaram-se 567 eventos 'hospitalização por insuficiência cardíaca, ou morte cardiovascular' (23,9% dos doentes) no grupo dapagliflozina e 742 eventos (31,3% dos doentes) no grupo placebo (razão de riscos 0,75; IC95% 0,65 a 0,88; $p = 0,0002$).

Variação na pontuação total de sintomas do questionário Kansas City Cardiomyopathy

A variação, entre o basal e o mês 8, na pontuação total de sintomas do questionário *Kansas City Cardiomyopathy* foi de $6,1 \pm 18,6$ no grupo dapagliflozina e de $3,3 \pm 19,2$ no grupo placebo (diferença 1,18; IC95% 1,11 a 1,26; $p < 0,001$).

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 é clinicamente significativa. Assim, a diferença observada (1,18) embora tenha significado estatístico não tem relevância clínica.

Agravamento da função renal

O agravamento da função renal foi avaliado pelo tempo até à ocorrência de um dos componentes de um evento composto de redução sustida de pelo menos 50% no eGFR ou insuficiência renal terminal.

Observou-se agravamento da função renal em 28 doentes (1,2%) no grupo dapagliflozina e em 39 doentes (1,6%) no grupo placebo (razão de riscos 0,71; IC95% 0,44 a 1,16; p= 0,1618).

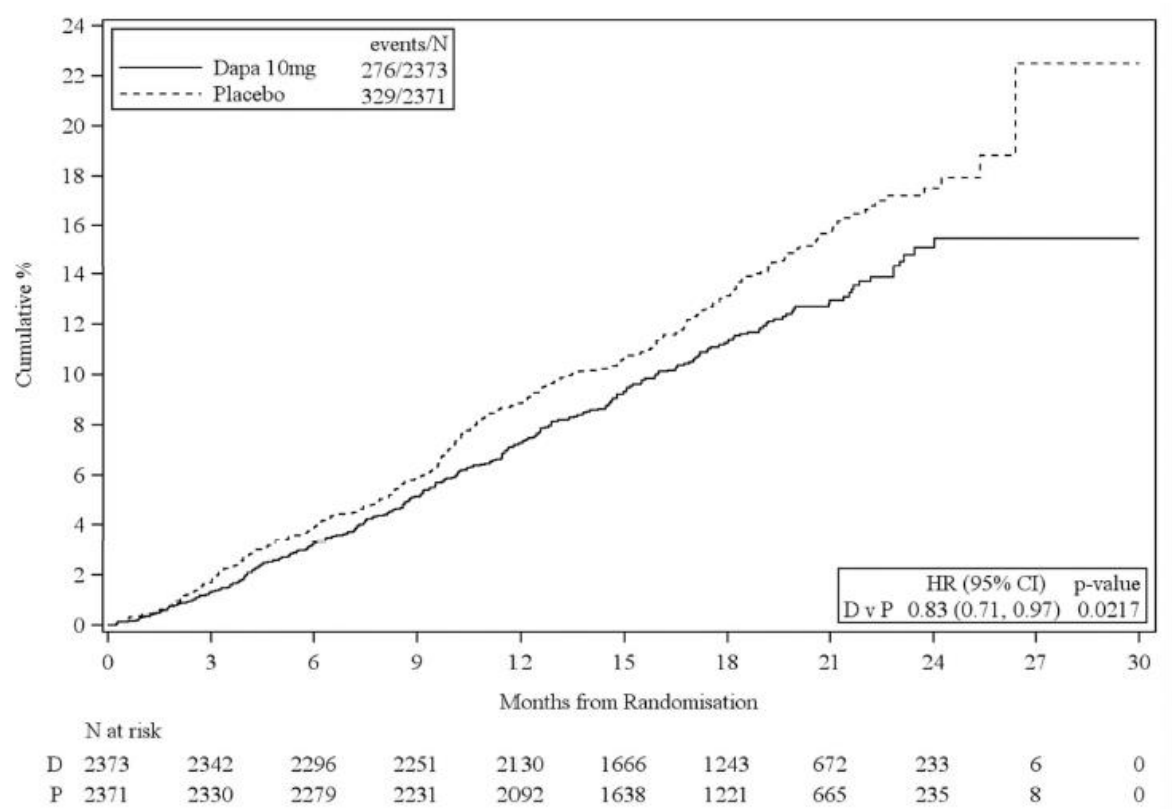
Em relação aos componentes do evento composto ‘agravamento da função renal’, observou-se uma diminuição sustida do eGFR superior ou igual a 50% em 14 doentes (0,6%) no grupo dapagliflozina e em 23 doentes (1,0%) no grupo placebo (razão de riscos 0,60; IC95% 0,31 a 1,16; p nominal 0,1260). Verificou-se insuficiência renal terminal em 16 doentes (0,7%) no grupo dapagliflozina e em 16 doentes (0,7%) no grupo placebo (razão de riscos 1,00; IC95% 0,50 a 1,99; p nominal 0,9947).

Tempo até à morte de todas as causas

Observou-se uma morte de qualquer causa em 276 doentes (11,6%) no grupo dapagliflozina e em 329 doentes (13,9%) no grupo placebo (razão de riscos 0,83; IC95% 0,71 a 0,97; p nominal 0,0217).

As curvas de Kaplan-Meier de mortalidade global são apresentadas na Figura 6.

Figura 6: Mortalidade global



Fonte: Extraído de referência 2

Qualidade de vida avaliada pelo EQ-5E-5L

A qualidade de vida avaliada pelo EQ-5E-5L era uma medida de eficácia exploratória e não foi tratada estatisticamente.

A Tabela 5 apresenta os resultados de qualidade de vida.

Tabela 5: Qualidade de vida avaliada pelo EQ-5E-5L

Characteristic	Time point	Category	Number (%) of subjects ^a	
			Dapa 10mg (N=2373)	Placebo (N=2371)
Mobility	Baseline	Question completed	2205	2185
		No Problems in Walking About	862 (39.1)	835 (38.2)
		Slight Problems in Walking About	635 (28.8)	674 (30.8)
		Moderate Problems in Walking about	508 (23.0)	497 (22.7)
		Severe Problems in Walking about	185 (8.4)	172 (7.9)
		Unable to Walk about	15 (0.7)	7 (0.3)
	4 Months	Question completed	2065	2040
		No Problems in Walking About	973 (47.1)	917 (45.0)
		Slight Problems in Walking About	570 (27.6)	588 (28.8)
		Moderate Problems in Walking about	368 (17.8)	384 (18.8)
		Severe Problems in Walking about	139 (6.7)	139 (6.8)
		Unable to Walk about	15 (0.7)	12 (0.6)
	8 Months	Question completed	1987	1946
		No Problems in Walking About	936 (47.1)	842 (43.3)
		Slight Problems in Walking About	538 (27.1)	583 (30.0)
		Moderate Problems in Walking about	370 (18.6)	365 (18.8)
		Severe Problems in Walking about	132 (6.6)	145 (7.5)
		Unable to Walk about	11 (0.6)	11 (0.6)
Mobility	12 Months	Question completed	1914	1859
		No Problems in Walking About	911 (47.6)	876 (47.1)
		Slight Problems in Walking About	508 (26.5)	505 (27.2)
		Moderate Problems in Walking about	347 (18.1)	344 (18.5)
		Severe Problems in Walking about	134 (7.0)	125 (6.7)
		Unable to Walk about	14 (0.7)	9 (0.5)
	24 Months	Question completed	1561	1519
		No Problems in Walking About	759 (48.6)	728 (47.9)
		Slight Problems in Walking About	404 (25.9)	399 (26.3)
		Moderate Problems in Walking about	294 (18.8)	263 (17.3)
		Severe Problems in Walking about	98 (6.3)	118 (7.8)
		Unable to Walk about	6 (0.4)	11 (0.7)

^aThe denominator for percentage is the number of subjects with question completed.

Dapa Dapagliflozin. EQ-5D-5L EuroQol five-dimensional five-level questionnaire. FAS Full analysis set. N Number of subjects in treatment group. VAS Visual analog scale.

Fonte: Extraído de referência 2

Segurança

Não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento em termos de eventos adversos. Observaram-se eventos adversos em 286/2368 doentes (12,1%) no grupo dapagliflozina, e em 333/2368 doentes (14,1%) no grupo placebo.

Observaram-se eventos adversos graves (incluindo morte) em 895/2368 doentes (37,8%) no grupo dapagliflozina, e em 994/2368 doentes (42,0%) no grupo placebo.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 111/2368 doentes (4,7%) no grupo dapagliflozina e 116/2368 doentes (4,9%) no grupo placebo.

Um evento hipoglicémico grave foi definido como um evento que, cumulativamente, cumprisse os seguintes critérios: doente com sintomas de grave alteração do estado de consciência ou de comportamento, necessitando de assistência externa, com necessidade de uma intervenção para tratar a hipoglicémia, e com rápida recuperação dos sintomas após a intervenção.

Não se observaram eventos hipoglicémicos graves na população não diabética. Na população diabética, observaram-se eventos hipoglicémicos graves em 4 doentes em cada grupo de tratamento.

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, pelo que não podem ser usados para inferir o efeito do tratamento.

O tratamento com dapagliflozina esteve associado a menor mortalidade global. Observou-se uma morte de qualquer causa em 276 doentes (11,6%) no grupo dapagliflozina e em 329 doentes (13,9%) no grupo placebo (razão de riscos 0,83; IC95% 0,71 a 0,97; p nominal 0,0217).

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.

O tratamento com dapagliflozina esteve associado a uma redução de 18% na mortalidade cardiovascular. Observou-se morte cardiovascular em 227 doentes (9,6%) no grupo dapagliflozina e em 273 doentes (11,5%) no grupo placebo (razão de riscos 0,82; IC95% 0,69 a 0,98; p nominal 0,0294).

Qualidade de vida

Não se observou uma diferença na qualidade de vida com relevância clínica entre grupos de tratamento.

A variação, entre o basal e o mês 8, na pontuação total de sintomas do questionário *Kansas City Cardiomyopathy* foi de $6,1 \pm 18,6$ no grupo dapagliflozina e de $3,3 \pm 19,2$ no grupo placebo (diferença 1,18; IC95% 1,11 a 1,26; $p < 0,001$).

O questionário *Kansas City Cardiomyopathy* é um questionário de auto-preenchimento cuja pontuação global 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 é clinicamente significativa. Assim, a diferença observada (1,18) embora tenha significado estatístico não tem relevância clínica.

Agravamento da função renal

Não se observou uma diferença entre grupos de tratamento em relação a agravamento da função renal.

O agravamento da função renal foi avaliado pelo tempo até um evento composto de redução sustida de pelo menos 50% no eGFR ou insuficiência renal terminal.

Observou-se agravamento da função renal em 28 doentes (1,2%) no grupo dapagliflozina e em 39 doentes (1,6%) no grupo placebo (razão de riscos 0,71; IC95% 0,44 a 1,16; $p = 0,1618$).

Hospitalização por insuficiência cardíaca

Os resultados do efeito do tratamento nas hospitalizações por insuficiência cardíaca são meramente exploratórios. O estudo não foi desenhado para ter poder estatístico para detetar uma diferença entre grupos de tratamento nas hospitalizações por insuficiência cardíaca, e esta medida de efeito não foi incluída na sequência hierarquizada de testes para controlar para um erro de tipo I.

O tratamento com dapagliflozina esteve associado a uma redução de 30% no risco de hospitalização por insuficiência cardíaca. Observou-se hospitalização por insuficiência cardíaca em 231 doentes (9,7%) no grupo dapagliflozina e em 318 doentes (13,4%) no grupo placebo (razão de riscos 0,70; IC95% 0,59 a 0,83; p nominal <0,0001);

Eventos adversos

Não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento em termos de eventos adversos. Observaram-se eventos adversos em 286/2368 doentes (12,1%) no grupo dapagliflozina, e em 333/2368 doentes (14,1%) no grupo placebo.

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 895/2368 doentes (37,8%) no grupo dapagliflozina, e em 994/2368 doentes (42,0%) 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 111/2368 doentes (4,7%) no grupo dapagliflozina e 116/2368 doentes (4,9%) no grupo placebo.

7. Qualidade da evidência submetida

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

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de dapagliflozina na indicação *“para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção reduzida”*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED, I.P. previam a avaliação do benefício adicional de dapagliflozina numa única população (doentes adultos com insuficiência cardíaca crónica sintomática e com fração de ejeção reduzida), em que a intervenção era dapagliflozina mais terapêutica padrão otimizada, e o comparador era terapêutica padrão otimizada. 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 fração de ejeção $\leq 35\%$, antagonista dos recetores da aldosterona (espironolona e eplerenona) titulado na dose máxima tolerada. Se ainda sintomáticos, com fração 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 foi submetido um único estudo (estudo D1699C00001 [DAPA-HF]). O estudo D1699C00001 (DAPA-HF)² foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 20 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 4.744 doentes adultos, com insuficiência cardíaca 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 dapagliflozina na dose de 10 mg uma vez por dia (n= 2373) ou placebo (n= 2371), ambos em associação com terapêutica padrão otimizada, e avaliou um evento composto de agravamento da insuficiência cardíaca (com hospitalização ou requerendo uma visita ao serviço de urgência e tratamento endovenoso para a insuficiência cardíaca) ou morte cardiovascular. O estudo indicou que a dapagliflozina em combinação com terapêutica padrão otimizada tem benefício adicional em relação a terapêutica padrão otimizada isoladamente, em termos de mortalidade global, mortalidade cardiovascular, e hospitalização por insuficiência cardíaca: observou-se uma morte de qualquer causa em 276 doentes (11,6%) no grupo dapagliflozina e em 329 doentes (13,9%) no grupo placebo (razão de riscos 0,83; IC95% 0,71 a 0,97; p nominal 0,0217); o tratamento com dapagliflozina esteve associado a uma redução de 18% na mortalidade cardiovascular, tendo-se observado morte cardiovascular em 227 doentes (9,6%) no grupo dapagliflozina e em 273 doentes (11,5%) no grupo placebo (razão de riscos 0,82; IC95% 0,69 a 0,98; p nominal 0,0294); o tratamento com dapagliflozina esteve associado a uma

redução de 30% no risco de hospitalização por insuficiência cardíaca, tendo-se observado hospitalização por insuficiência cardíaca em 231 doentes (9,7%) no grupo dapagliflozina e em 318 doentes (13,4%) no grupo placebo (razão de riscos 0,70; IC95% 0,59 a 0,83; p nominal <0,0001).

Não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento em relação a qualidade de vida ou agravamento da função renal.

Basalmente, 83,3% dos doentes estava medicado com IECA ou ARA, 96,1% com um beta-bloqueante, 71% com um antagonista dos recetores mineralocorticóides, e 10,7% com sacubitril-valsartan. Este perfil reflete o tratamento padrão otimizado utilizado em Portugal, pelo que a população do estudo D1699C00001 (DAPA-HF) 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 uma visita ao serviço de urgência com tratamento endovenoso para a 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. O mesmo se aplica à hospitalização por insuficiência cardíaca.

Adicionalmente, os resultados do efeito do tratamento na mortalidade global também devem ser considerados meramente exploratórios, uma vez que a sequência hierárquica de testes utilizada para controlar o erro de tipo I em 5%, parou antes desta medida de eficácia, pelo que estes resultados não devem ser usados para inferir o efeito do tratamento.

A dapagliflozina 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. Na população diabética observaram-se episódios de hipoglicémia grave em 4 doentes no grupo dapagliflozina e em 4 doentes no grupo placebo. 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 dapagliflozina no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida é desconhecido.

9. Valor terapêutico acrescentado

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

Concluiu-se que existe indicação de que dapagliflozina adicionada a terapêutica padrão otimizada, apresenta valor terapêutico acrescentado menor, em relação a terapêutica padrão otimizada isoladamente.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica dos medicamentos Edistride e Edistride (Dapagliflozina) para o tratamento da insuficiência cardíaca (IC) crónica sintomática com fração de ejeção reduzida (ICFEr), em comparação com terapêutica padrão (SoC).

Foi desenvolvido um modelo de Markov. A progressão da doença foi modelada através de transições entre estados de saúde caracterizados pelo Questionário de Miocardiopatia de Kansas City Total Symptom Score (KCCQ TSS). Estes estados de saúde foram ainda estratificados pela presença de DMT2. Adicionalmente, o modelo capturou a primeira incidência ou recorrência de hospitalização por IC e episódio de urgência por IC.

A mortalidade foi modelada a partir de curvas paramétricas, estimadas com base nos dados do ensaio clínico DAPA-HF. A incidência de hospitalizações e urgências foi modelada com base em regressões binomiais negativas, a partir dos dados do mesmo ensaio clínico. As probabilidades de transição entre estados de saúde definidos por quartis KCCQ TSS foram obtidas com base nos primeiros quatro meses do ensaio DAPA-HF, após os quais foi observado um ponto de inflexão, sendo aplicada uma segunda matriz de transição a partir do mês cinco.

Foi calculada a mortalidade não CV a partir do ensaio DAPA-HF combinada com a mortalidade não CV das tabuas de mortalidade para Portugal (o máximo das duas). Os dados de descontinuação foram retirados do ensaio clínico DAPA-HF, com uma taxa constante de descontinuação. O modelo incluiu como reações adversas a depleção de volume, eventos renais, eventos hipoglicémicos, fraturas, cetoacidose diabética e amputação (taxas retiradas do ensaio).

Foram calculados valores de utilidade referidos pelos doentes através dos questionários EQ-5D-5L, recolhidos ao longo do ensaio. As respostas foram convertidas numa pontuação de índice de utilidade usando as tarifas portuguesas.

A cada um dos estados de saúde modelados (incluindo os estados de saúde transitórios que descrevem a incidência de eventos) foi atribuído um custo com base em literatura publicada. Os custos do estado de saúde foram incluídos como custos anuais, com os custos específicos de eventos a serem aplicados apenas no ciclo de incidência. Os custos dos eventos adversos foram apenas medidos para os internamentos, através dos valores oficiais dos GDH.

11. Conclusões

Concluiu-se que existe indicação de que dapagliflozina adicionada a terapêutica padrão otimizada, apresenta valor terapêutico acrescentado menor, em relação a terapêutica padrão otimizada isoladamente.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo multicêntrico, que teve lugar em 20 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 4.744 doentes adultos, com insuficiência cardíaca 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 dapagliflozina na dose de 10 mg uma vez por dia (n= 2373) ou placebo (n= 2371), ambos em associação com terapêutica padrão otimizada, indicou que o tratamento com dapagliflozina esteve associado a uma redução de 18% na mortalidade cardiovascular (razão de riscos 0,82; IC95% 0,69 a 0,98; p nominal 0,0294), e uma redução de 30% no risco de hospitalização por insuficiência cardíaca (razão de riscos 0,70; IC95% 0,59 a 0,83; p nominal <0,0001).

A dapagliflozina não levantou preocupações especiais de segurança.

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

12. Referências bibliográficas

1. Fonseca C, Brás D, Araújo I, Ceia F. Insuficiência cardíaca em números: estimativas para o século XXI em Portugal. Rev Port Cardiol. 2018;37(2):97-104. doi.org/10.1016/j.repc.2017.11.010;
2. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. Eur J Heart Fail. 2002 Jun;4(3):36-71;
3. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, Oliveira A; EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. Eur J Heart Fail. 2002 Aug;4(4):531-9;
4. Lloyd-Jones et al. Heart disease and stroke statistics - 2010 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2010;121:e46-215;
5. Zannad F. et al, Heart failure burden and therapy, Europace2009, 11; v1-v9;
6. Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). Am J Cardiol. 2008;101(7):1016;
6. Clinical Study Report. Study to evaluate the effect of dapagliflozin on the incidence of worsening heart failure or cardiovascular death in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction. Study D1699C00001 (DAPA-HF). 10 October 2019.