

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

EDISTRIDE (DAPAGLIFLOZINA)

Tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção superior a 40%

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

16/10/2024

Edistride (Dapagliflozina)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 07/10/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Dapagliflozina

Nome do medicamento: Edistride

Apresentação(ões):

Edistride - 14 Unidades, Comprimido revestido por película 10 mg, registo n.º 5764402

Edistride - 28 Unidades, Comprimido revestido por película 10 mg, registo n.º 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 superior a 40%.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Edistride (Dapagliflozina) foi sujeito a avaliação de comparticipação para efeitos de financiamento público para tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção superior a 40%.

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

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Edistride (Dapagliflozina) foi sujeito a avaliação económica através de um Estudo de Avaliação Económica para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção superior a 40%.

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

Apesar da 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

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome cujos sinais e sintomas (dispneia, edemas maleolares, fadiga, ferveres pulmonares, entre outros) são devidos a alterações estruturais ou funcionais do coração.^{1,2} A Sociedade Europeia de Cardiologia, baseando-se nos resultados dos ensaios clínicos iniciais de tratamento na IC, propõe a divisão desta síndrome em três grupos: (1) IC com fração de ejeção reduzida (IC-FEr), (2) IC com fração de ejeção ligeiramente reduzida (IC-FElr) e (3) IC com fração de ejeção preservada (IC-FEp). O principal fator que define cada um dos grupos é a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), sendo $\leq 40\%$ na IC-FEr, entre 41% e 49% na IC-FElr e $\geq 50\%$ na IC-FEp, sendo que este último grupo carece ainda de evidência objetiva de disfunção diastólica.²

Quanto à IC-FEp, foram reportadas prevalências de 1% a 3%, mais frequente em mulheres, com a incidência e prevalência a aumentar com a idade.³ A nível nacional, partindo de uma prevalência de 0,88% no sexo masculino e 2,42% no sexo feminino aferidas pelo estudo EPICA entre 1998 e 2000, estima-se uma prevalência de IC com FE $\geq 45\%$ de 196 129 indivíduos em 2035 e 204 390 em 2060. Para o ano de 2018, a estimativa foi de 159 717. Neste estudo, a IC com FE $\geq 45\%$ foi a mais prevalente.⁴ Em estudos internacionais, cerca de 50% dos utentes com IC tem IC-FEp, mas a percentagem relativa está a aumentar.³

O prognóstico da IC-FEp varia dependendo da coorte estudada e critérios de diagnóstico usados, com a taxa de mortalidade anual reportada a variar entre 1.3% e 17.5%. Em comparação com a IC-FEr, diversos estudos de coorte apontam para uma mortalidade ligeiramente inferior na IC-FEp, nem sempre com significância estatística. De forma geral, é pobre após a primeira hospitalização, com uma mortalidade reportada de 25% no primeiro ano em doentes mais velhos. Aos 5 anos, é de 24% e 54% para aqueles

com mais de 60 e 80 anos, respetivamente.³ Um estudo observacional Norte Americano de 2004 verificou que, entre 52187 admissões hospitalares por insuficiência cardíaca com determinação da FEVE, cerca de metade tinha a função sistólica preservada.

Assim, verificamos que a IC-FEp representa uma proporção muito significativa dos casos de síndrome da IC e apresenta uma mortalidade e necessidade de internamento hospitalar provavelmente aproximada ou semelhante à da IC-FEr. Com o envelhecimento espectável da população, é de esperar um agravamento da prevalência desta patologia na próxima década.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A dapagliflozina é um inibidor competitivo, selectivo, reversível e altamente potente do cotransportador de sódio e glucose 2 (sodium-glucose co-transporter-2, SGLT2), sendo pelo menos 1400 vezes mais seletivo para o SGLT2 do que para o cotransportador de sódio e glucose 1 (sodium-glucose co-transporter-1, SGLT1).

Uma vez que o SGLT2 apresenta elevada expressão no rim e reduzida expressão noutros tecidos, o fármaco reduz a reabsorção de glucose do filtrado glomerular para a circulação sanguínea, com redução concomitante na reabsorção de sódio, aumentando assim a excreção urinária de glucose (efeito glicosúrico) e diurese osmótica. A combinação destes efeitos resulta numa redução da sobrecarga de líquido, da tensão arterial, da pré-carga e da pós-carga, que pode ter efeitos benéficos na remodelação cardíaca e preservação da função renal. Adicionalmente, têm sido discutidos outros efeitos cardiovasculares relevantes, nomeadamente no metabolismo miocárdico, canais iónicos, fibrose e ácido úrico.

Em Portugal, o tratamento da IC é realizado de acordo com as recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia, que têm sido adoptadas pelas sociedades científicas nacionais, nomeadamente pela Sociedade Portuguesa de Cardiologia. No que respeita ao tratamento da IC-FElr (função ventricular 41%-49%), as recomendações atuais para abordagem farmacológica incluem diuréticos da ansa em doentes com sinais de congestão para controlo de IC sintomática. Adicionalmente, a utilização de IECA, antagonistas do recetor da angiotensina, BB, ARM ou ARNI pode também ser considerada. Quanto ao tratamento de doentes com IC-Fep (função ventricular \geq 50%), as recomendações atuais para

Edistride (Dapagliflozina)

abordagem farmacológica incluem apenas diuréticos da ansa em doentes com sinais de congestão para controlo de IC sintomática. Adicionalmente, a utilização de diuréticos tiazídicos pode também ser considerada².

Adequação das apresentações à posologia¹

As apresentações são adequadas à posologia.

Horizonte temporal¹

Os doentes no ensaio DELIVER apresentaram um *follow-up* mediano de 28,5 meses, pelo que os dados diretos de eficácia conhecidos correspondem a este seguimento. Contudo, a insuficiência cardíaca é uma doença crónica, pelo que o horizonte temporal corresponde à expectativa média de vida dos doentes com insuficiência cardíaca de fração preservada.

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento¹

Estima-se que em Portugal em 2018 a prevalência de IC com fração de ejeção preservada seja de 159 717 doentes. Numa perspetiva de longo prazo, estima-se que a prevalência de IC em Portugal continental aumente em cerca de 30% em 2035 e 33% em 2060, relativamente a 2011, com um número de doentes com IC com fração de ejeção preservada de 196 129 e 204 390 em 2035 e 2060, respetivamente. Destes doentes, apenas uma parte apresentará doença sintomática apesar de terapêutica otimizada, pelo que existe incerteza quanto ao número total de doentes elegíveis.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Avaliou-se o benefício adicional de dapagliflozina “*para tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção superior a 40%*”.

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

Tabela 1: Populações, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
<ul style="list-style-type: none"> Doentes adultos com insuficiência cardíaca crónica sintomática e com fração de ejeção superior a 40% 	<ul style="list-style-type: none"> Dapagliflozina + terapêutica padrão otimizada* 	<ul style="list-style-type: none"> Terapêutica padrão otimizada

* Para definição de terapêutica padrão otimizada ver parágrafo 2.7.

Termos de comparação

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Dapagliflozina 10 mg uma vez por dia
	Medicamento comparador	Os diuréticos da ansa encontram-se indicados no tratamento dos edemas de origem cardíaca numa dose entre 20mg a 80mg por dia. No caso de insuficiência cardíaca congestiva aguda, é recomendada a terapêutica IV com dose inicial recomendada de 20mg a 40mg (fonte: RCM furosemida). O tratamento da insuficiência cardíaca com antagonistas dos receptores de aldosterona é recomendada numa dose inicial de 25mg uma vez por dia, podendo se escalada até 50mg uma vez por dia se tolerada (fonte: RCM espironolactona). A posologia e duração do tratamento dos restantes fármacos (IECA, antagonista do recetor da angiotensina, BB ou ARNI) pode ser consultada nos respectivos RCMs.
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

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 encontram-se na Tabela 3. Estas *medidas de resultado* foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 3: Medida de resultados e classificação da sua importância

Medidas de resultado	Pontuação	Classificação da importância
Mortalidade total	9	crítica
Mortalidade cardiovascular	9	crítica
Internamentos hospitalares por descompensação de insuficiência cardíaca	7	crítica
Qualidade de vida	9	crítica
Capacidade funcional (p.e., prova marcha 6 min)	7	crítica
Fração de ejeção	5	importante
Biomarcadores cardíacos	5	importante
Eventos adversos	6	importante
Eventos adversos graves	7	crítica
Taxa de abandono da terapêutica por eventos adversos	7	crítica
Mortalidade por eventos adversos	9	crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

O TAIM submeteu o CSR do estudo D169CC00001 (DELIVER)². O estudo D169CC00001 (DELIVER) foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 353 centros, de 20 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 6263 doentes adultos, com insuficiência cardíaca crónica classe II, III ou IV NYHA, e uma fração de ejeção superior a 40%, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem dapagliflozina na dose de 10 mg uma vez por dia (n= 3131) ou placebo (n= 3132), 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.

Considerou-se este estudo relevante para a presente avaliação.

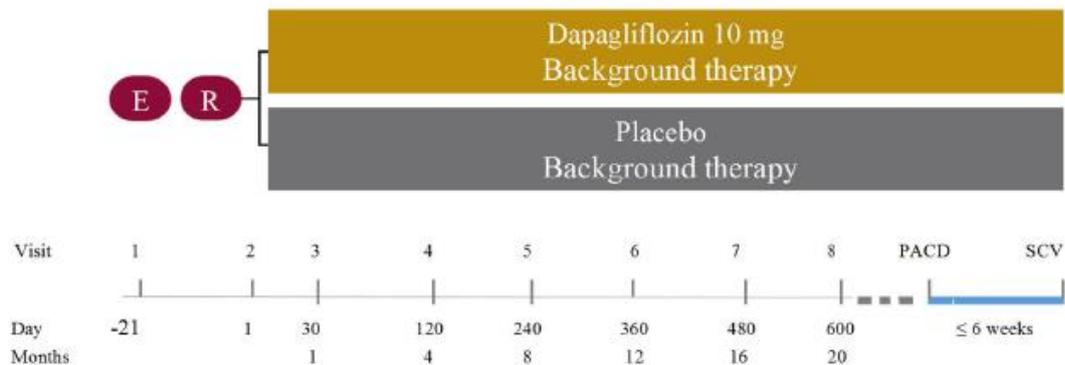
Estudo D169CC00001 (DELIVER)²

Desenho de estudo

O estudo D169CC00001 (DELIVER) foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 353 centros, de 20 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 6263 doentes adultos, com insuficiência cardíaca crónica classe II, III ou IV NYHA, e uma fração de ejeção superior a 40%, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem dapagliflozina na dose de 10 mg uma vez por dia (n= 3131) ou placebo (n= 3132), 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 D169CC00001 (DELIVER) está representado na Figura 1.

Figura 1: Desenho do estudo D169CC00001 (DELIVER)



Fonte: Extraído de referência 2

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com pelo menos 40 anos, com história documentada de insuficiência cardíaca sintomática (classe II a IV NYHA), e uma história médica com sintomas e/ou sinais de insuficiência cardíaca há pelo menos 6 semanas, com necessidade (pelo menos intermitente) de tratamento diurético, com fração de ejeção superior a 40% e evidência de doença cardíaca estrutural (i.e., hipertrofia ventricular esquerda ou aurícula esquerda aumentada) documentada nos últimos 12 meses, com um péptido natriurético pro tipo-b N-terminal (NT-proBNP) igual ou superior a 300 pg/mL em doentes sem fibrilação auricular, ou NT-proBNP igual ou superior a 600 pg/mL nos doentes com fibrilação auricular. Os doentes podiam estar em ambulatório ou hospitalizados, mas tinham de interromper o tratamento para a insuficiência cardíaca 24 horas antes da aleatorização.

Foram excluídos os doentes que receberam um inibidor SGLT2 nas últimas 4 semanas; com diabetes de tipo 1; com uma sistólica inferior a 95 mm Hg ou superior ou igual a 160 mm Hg se não tratada com 3 antihipertensores, ou superior ou igual a 180 mm Hg independentemente dos tratamentos; com enfarte do miocárdio, angina instável, AVC ou acidente isquémico transitório nas últimas 12 semanas; com revascularização coronária (endovascular ou cirúrgica), ablação para fibrilação auricular ou flutter, ou substituição/reparação valvular nas últimas 12 semanas; com revascularização coronária (endovascular ou cirúrgica), ablação para fibrilação auricular ou flutter, ou substituição/reparação valvular programadas; com insuficiência cardíaca devido a cardiomiopatia infiltrativa, miocardite ativa,

pericardite constrictiva, cardiomiopatia hipertrófica (obstrutiva), ou doença valvular primária não corrigida. Foram ainda excluídos os doentes com neoplasias ativas, disfunção hepática, doenças hematológicas, ou insuficiência renal com um eGFR inferior a 25 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 21 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, aos 30 dias e aos 4 meses, e cada 4 meses daí em diante.

Os procedimentos realizados durante o estudo estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4: Procedimentos ao longo do estudo

Activity	Enrolment	Randomisation						Premature treatment discontinuation visit	Study closure visit	Reference in CSP
Visit number	1	2	3	4	5	6	7, 8, 9 etc.	PTDV	SCV	
Day/Month	Day -21 to Day -1	Day 1	Day 30 (±7)	Day 120 (±7)	Day 240 (±7)	Day 360 (±7)	Day 480 - onwards (every 120 days ± 14 days)		≤ 6 weeks after PACD	
Informed consent	X ^a									5.1, Appendix A
Inclusion/exclusion criteria	X	X								5.1, 5.2
Demographics	X									5.1
Medical history	X	X								5.1
Concomitant medication	X	X	X	X	X	X	X	X	X	6.5
Cardiac and HF related procedures			X	X	X	X	X	X	X	8.5.1.3
Physical exam	X	X							X	8.4.1
Systolic and diastolic BP	X	X	X			X ^b	X ^b	X	X	5.2, 8.4.2
Pulse	X	X	X			X ^b	X ^b	X	X	5.2, 8.4.2
Weight	X					X ^b	X ^b	X	X	8.4.6.1
Height	X									8.4.6.1
NYHA classification	X	X	X	X	X			X	X	5.1, Appendix I
12-lead ECG	X									8.4.3
C-lab NT-proBNP	X									5.1

Fonte: Extraído de referência 2

Activity	Enrolment	Randomisation						Premature treatment discontinuation visit	Study closure visit	Reference in CSP
C-lab eGFR (creatinine)	X		X	X		X ^b	X ^b			5.2, 8.4.4
C-lab HbA1c	X									6.3.1.1
Sample for genetic research, if applicable ^c		X								Appendix D
KCCQ		X ^d	X ^d	X ^d	X ^d			X ^d	X ^d	8.3.3.1
PGIS		X ^d	X ^d	X ^d	X ^d			X ^d	X ^d	8.3.3.2
EQ-5D-5L		X ^d			X ^d			X ^d	X ^d	8.3.3.3
Local pregnancy test (female patients with childbearing potential only)		X								5.1
Randomisation		X								8.2.1
Dispense IP		X		X	X	X	X			6
Collect unused IP; check IP compliance				X	X	X	X	X	X	6
Efficacy events (death and worsening HF) ^e		X ^e	X	X	X	X	X	X	X	8.3
Safety events ^{f,g}	X	X	X	X	X	X	X	X	X	8.4

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, na população global e na população com uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 60%.

A principal medida de eficácia secundária foi a proporção de doentes com 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, na população global e na população com uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 60%; as outras medidas de eficácia secundária incluíram a variação entre o basal e o mês 8, na pontuação total de sintomas (*total symptom score* – TSS), do questionário Kansas City Cardiomyopathy (KCCQ); o tempo até à ocorrência de morte cardiovascular; e o tempo até à ocorrência de morte de qualquer causa.

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

A análise de eficácia primária foi realizada na população intenção de tratar (que incluiu todos os doentes aleatorizados, avaliados pelo tratamento ao qual foram alocados) e na população com fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 60%. 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.

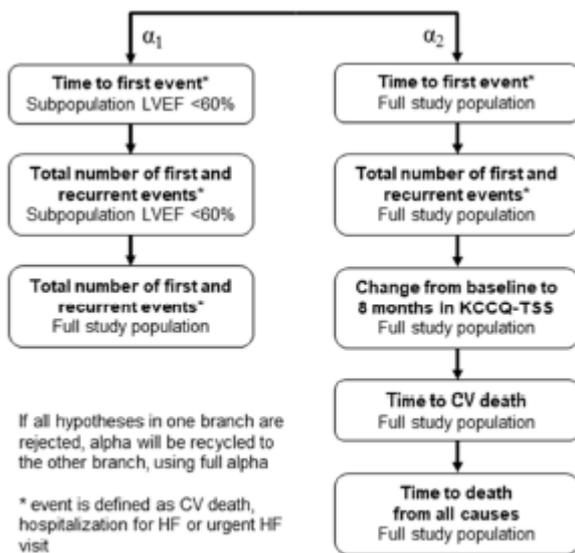
O estudo foi orientado por eventos (*event-driven*). Estimou-se que seria necessário incluir 6100 doentes (3050 doentes por grupo de tratamento), e 1117 eventos de eficácia primária, para detetar uma diferença de 20% entre grupos de tratamento (razão de riscos 0,80), com um poder de 90%, a um nível

de significância bilateral de 0,05, assumindo incidência de eventos no grupo placebo de 9%. Estimou-se um período de recrutamento de 26 meses, e um período de seguimento mínimo de 13,5 meses.

O estudo teve uma análise de eficácia interina e uma análise final. A análise interina estava prevista ter lugar quando tivessem ocorrido 67% (n= 748) dos eventos primários estimados como necessários.

Para controlar o erro global de tipo I para 0,05, o nível de significância foi ajustado para uma análise interina, tendo sido alocado um alfa de 0,2% à análise interina, e 4,8% à análise final. Como a hipótese primária foi testada simultaneamente na população global e na população com fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior (LVEF) a 60%, o alfa foi dividido em alfa 1 (alfa1 3,8%; subpopulação com LVEF<60%), e alfa 2 (alfa 2 2,4%; população global). Foi utilizado um procedimento de testes múltiplos (MTP) hierarquizados, para as medidas de resultado primária e secundárias, 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 (ver Figura 2).

Figura 2: Sequência hierarquizada de testes para controlo de multiplicidade



Fonte: Extraído de referência 2

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.

Em relação aos dados em falta não incluídos nas análises tempo até ao evento, estes foram considerados como *missing at random* e não foram imputados.

Para a análise tempo até ao evento foi utilizada a análise de regressão de Cox.

Resultados

O estudo teve lugar em 20 países (8 países europeus, EUA e Canadá, Portugal não participou), tendo-se iniciado a 27 de Agosto de 2018 e com data de corte de 27 de Março de 2022.

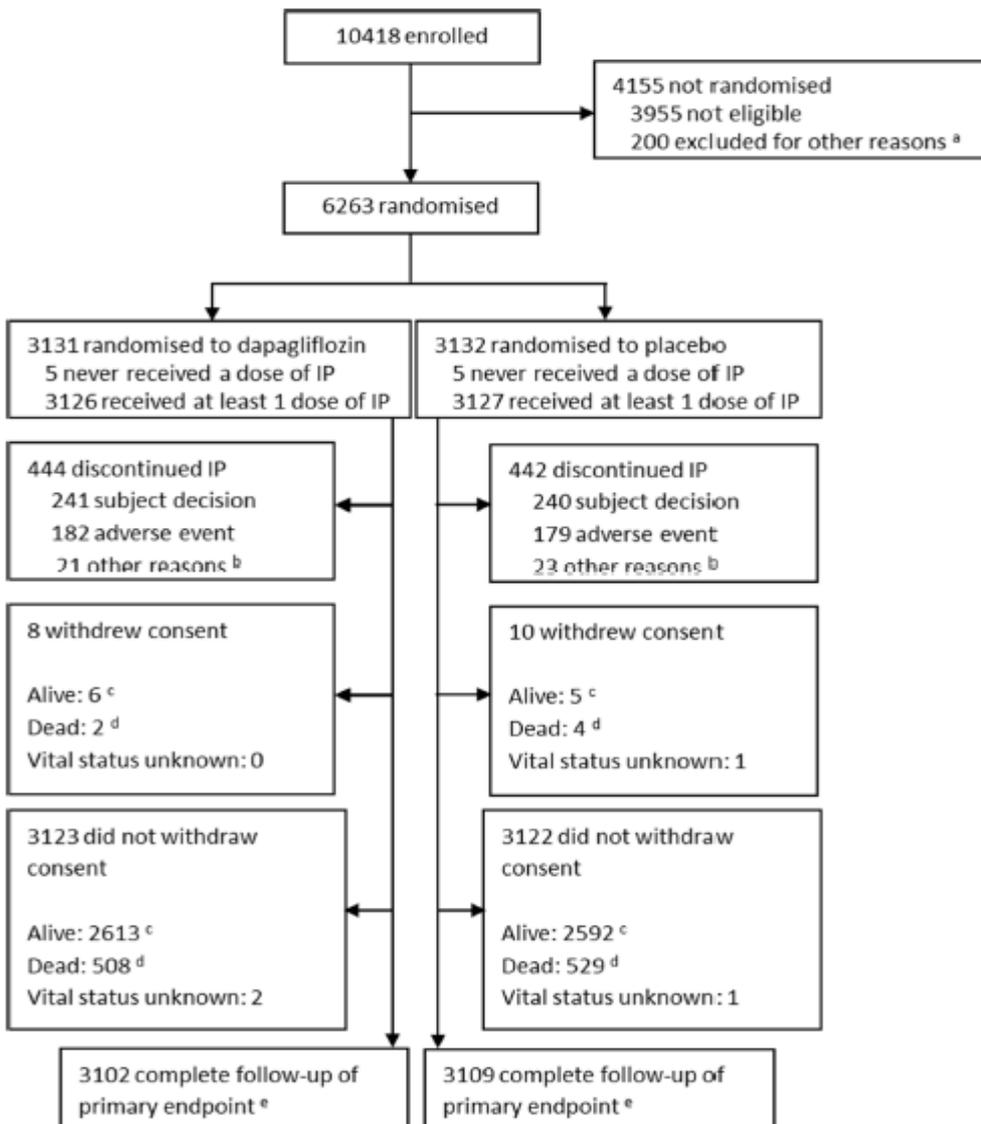
Fluxo de doentes

O estudo D169CC00001 (DELIVER) incluiu 6263 doentes adultos, dos quais 3131 alocados a dapagliflozina e 3132 alocados a placebo. Cinco doentes no grupo dapagliflozina e cinco doentes no grupo placebo não receberam a medicação de estudo.

Durante uma mediana de 28,0 meses (intervalo 0,1 a 42,1 meses) de estudo, descontinuaram tratamento 444 doentes (14,2%) no grupo dapagliflozina e 442 doentes (14,1%) no grupo placebo.

Estes dados são apresentados na Figura 3.

Figura 3: Fluxo de doentes



Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

A idade média era de 71,7 anos, e 76,0% tinha mais de 65 anos. A maioria dos doentes era de raça branca (70,9%) ou asiática (20,3 %). A maioria dos doentes (75,3%) apresentavam insuficiência cardíaca NYHA em estadio II. Do total, 24,4% apresentavam IC NYHA estadio III. A mediana da LVEF foi de 54%. Do total, 66,8% dos doentes apresentava hipertrofia ventricular esquerda, e 89,3% aurícula esquerda aumentada. Apresentava fibrilhação ou flutter auricular 42,2% dos doentes, e 40,5% tinha uma história prévia de hospitalização por insuficiência cardíaca. Do total, 44,8% tinham diabetes de tipo 2.

Apresentavam uma LVEF entre 40% e 49%, 33,7% dos doentes; uma LVEF entre 50% e 59%, 36,0% dos doentes; e uma LVEF igual ou superior a 60%, 30,2%. Globalmente, 72,5% dos doentes estava medicado com IECA ou ARA, 82,7% com um beta-bloqueante, e 42,6% com um antagonista dos recetores mineralocorticóides. Não se observaram diferenças significativas nas características demográficas e clínicas entre grupos de tratamento.

As características demográficas e clínicas das populações incluídas no estudo D169CC00001 (DELIVER), por grupo de tratamento encontram-se nas Tabelas 5 e 6.

Tabela 5: Características demográficas das populações

		Dapa 10 mg (N = 3131)	Placebo (N = 3132)	Total (N = 6263)
Demographic characteristic				
Age (years)	n	3131	3132	6263
	Mean	71.8	71.5	71.7
	SD	9.6	9.5	9.6
	Median	73.0	72.0	72.0
	Min	40	40	40
	Max	99	99	99
Age group (years) n (%)	≤ 50	85 (2.7)	74 (2.4)	159 (2.5)
	> 50	3046 (97.3)	3058 (97.6)	6104 (97.5)
	≤ 65	743 (23.7)	761 (24.3)	1504 (24.0)
	> 65-75	1184 (37.8)	1228 (39.2)	2412 (38.5)
	> 75	1204 (38.5)	1143 (36.5)	2347 (37.5)
Sex n (%)	Male	1767 (56.4)	1749 (55.8)	3516 (56.1)
	Female	1364 (43.6)	1383 (44.2)	2747 (43.9)
Race n (%)	White	2214 (70.7)	2225 (71.0)	4439 (70.9)
	Black or African American	81 (2.6)	78 (2.5)	159 (2.5)
	Asian	630 (20.1)	644 (20.6)	1274 (20.3)
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
	American Indian or Alaska Native	93 (3.0)	96 (3.1)	189 (3.0)
	Other	113 (3.6)	89 (2.8)	202 (3.2)
Ethnic group n (%)	Hispanic or Latino	632 (20.2)	598 (19.1)	1230 (19.6)
	Not Hispanic or Latino	2499 (79.8)	2534 (80.9)	5033 (80.4)
Region n (%)	Asia	607 (19.4)	619 (19.8)	1226 (19.6)
	Europe and Saudi Arabia	1494 (47.7)	1511 (48.2)	3005 (48.0)
	North America	428 (13.7)	423 (13.5)	851 (13.6)
	Latin America	602 (19.2)	579 (18.5)	1181 (18.9)

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 6: Características clínicas das populações

		Dapa 10 mg (N = 3131)	Placebo (N = 3132)	Total (N = 6263)
Subject characteristic				
NYHA class at enrolment ^a	n	3131	3132	6263
	I	0	1 (0.0)	1 (0.0)
	II	2314 (73.9)	2399 (76.6)	4713 (75.3)
	III	807 (25.8)	724 (23.1)	1531 (24.4)
	IV	10 (0.3)	8 (0.3)	18 (0.3)
LVEF (%)	n	3131	3132	6263
	Q1	46.0	47.0	47.0
	Median	54.0	54.0	54.0
	Q3	60.0	60.0	60.0
LVEF group (%) n (%)	n	3131	3132	6263
	≤ 40	3 (0.1)	1 (0.0)	4 (0.1)
	≥ 41-49	1064 (34.0)	1048 (33.5)	2112 (33.7)
	≥ 50-59	1133 (36.2)	1123 (35.9)	2256 (36.0)
	≥ 60	931 (29.7)	960 (30.7)	1891 (30.2)
Left ventricular hypertrophy	n	3130	3130	6260
	Yes	2103 (67.2)	2080 (66.5)	4183 (66.8)
Left atrial enlargement	n	3128	3128	6256
	Yes	2792 (89.3)	2797 (89.4)	5589 (89.3)
Atrial fibrillation or flutter at enrolment ECG	n	3130	3131	6261
	Yes	1327 (42.4)	1317 (42.1)	2644 (42.2)
NT-proBNP (pg/mL) ^a	n	3131	3131	6262
	Q1	625.0	620.0	623.0
	Median	1021.0	1005.0	1011.0
	Q3	1777.0	1735.0	1751.0

Fonte: Extraído 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.

Edistride (Dapagliflozina)

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.

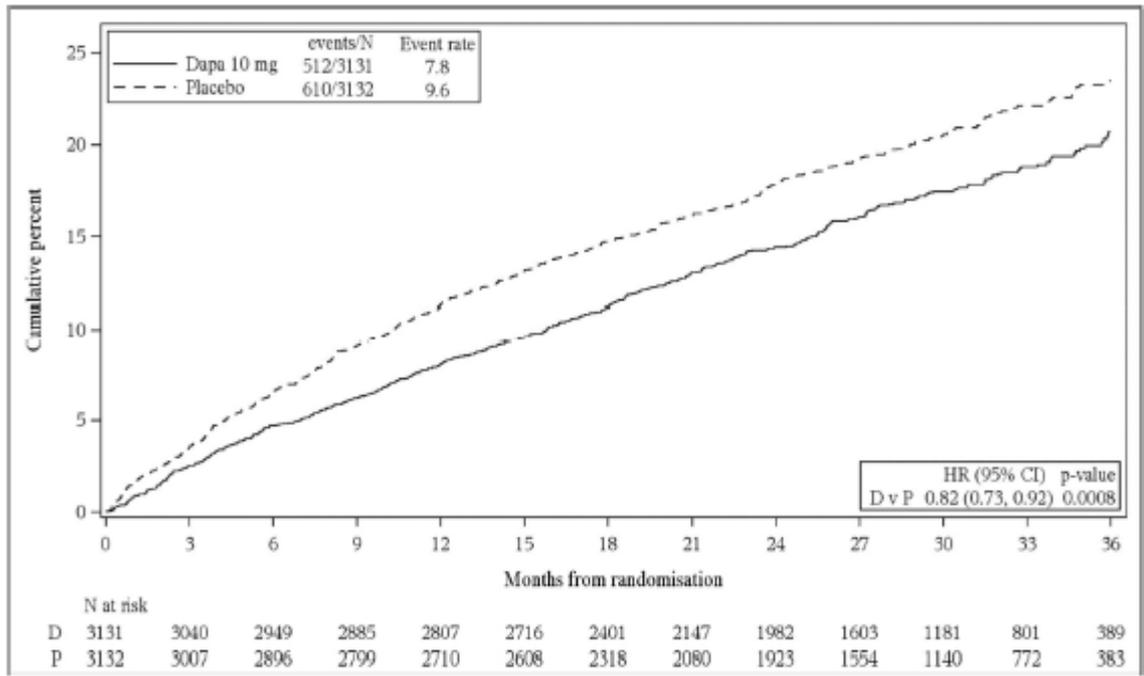
Na população global, observaram-se 512 eventos primários (16,4% dos doentes) no grupo dapagliflozina e 610 eventos primários (19,5% dos doentes) no grupo placebo (razão de riscos 0,82; IC95% 0,73 a 0,92; $p=0,0008$).

Em relação aos componentes do evento primário na população global, observou-se hospitalização por insuficiência cardíaca em 329 doentes (5,0%) no grupo dapagliflozina e em 418 doentes (6,5%) no grupo placebo (razão de riscos 0,77; IC95% 0,67 a 0,89; p nominal =0,0004); observou-se uma visita ao serviço de urgência com tratamento endovenoso para a insuficiência cardíaca em 60 doentes (0,9%) no grupo dapagliflozina e em 78 doentes (1,1%) no grupo placebo (razão de riscos 0,76; IC95% 0,55 a 1,07; p nominal 0,1159); observou-se morte cardiovascular em 231 doentes (3,3%) no grupo dapagliflozina e em 261 doentes (3,8%) no grupo placebo (razão de riscos 0,88; IC95% 0,74 a 1,05; p nominal 0,1678).

Na população com LVEF<60%, observaram-se 381 eventos primários (17,3% dos doentes) no grupo dapagliflozina e 440 eventos primários (20,3% dos doentes) no grupo placebo (razão de riscos 0,83; IC95% 0,73 a 0,95; $p=0,0085$).

A incidência cumulativa de eventos primários nos grupos de tratamento é apresentada na Figura 4.

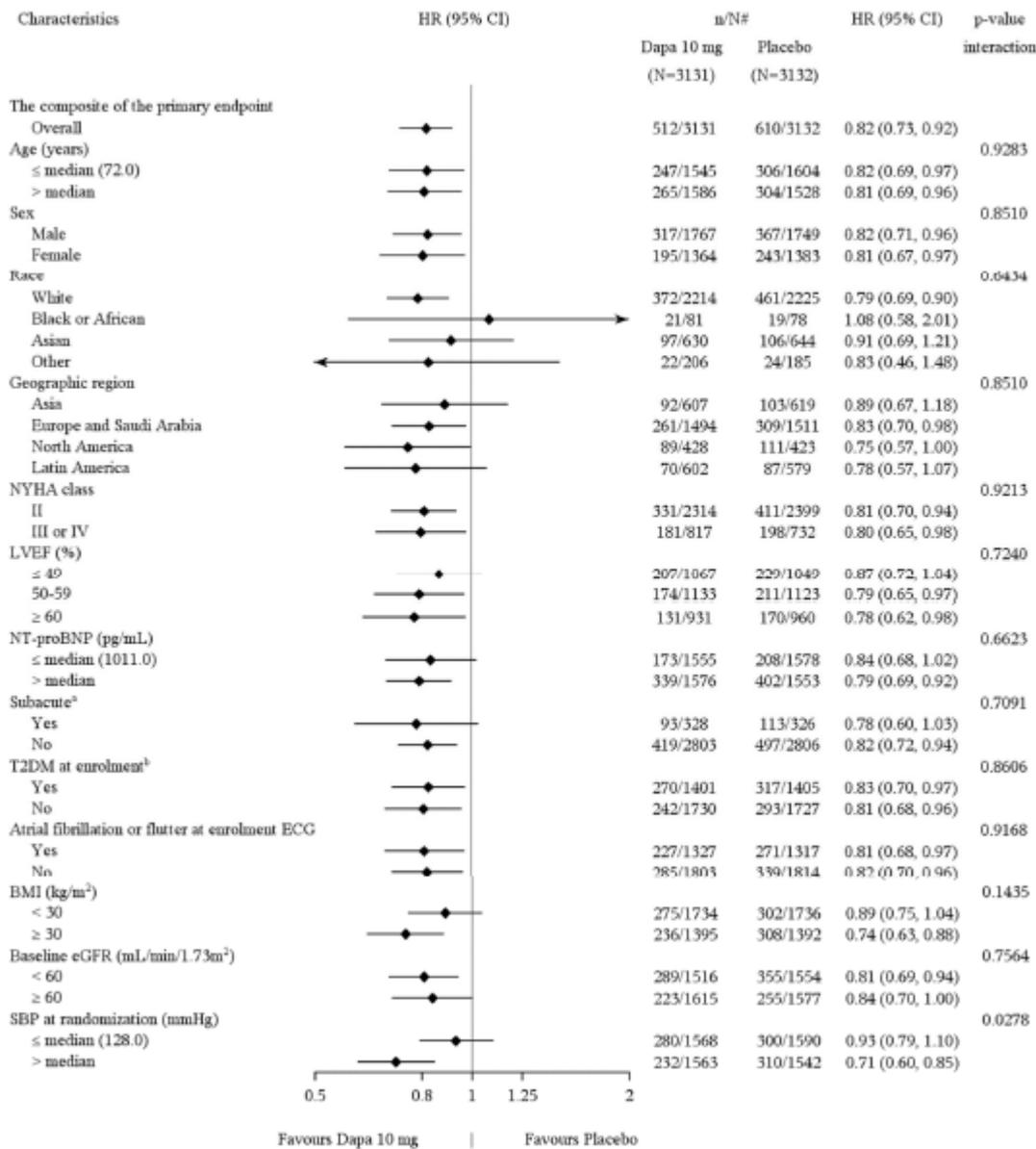
Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier do evento composto 'agravamento da insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular'



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 quase todos os subgrupos.

Figura 5: Efeito do tratamento na medida de eficácia primária em subgrupos (população global)



Fonte: Extraído de referência 2

Proporção de doentes com agravamento da insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular

Na população global, observaram-se 815 eventos ‘agravamento da insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular’ (11,8/100 doentes-anos) no grupo dapagliflozina e 1057 eventos (15,3/100 doentes-anos) no grupo placebo (razão de riscos 0,77; IC95% 0,67 a 0,89; p= 0,0003).

Na população com LVEF<60%, a razão de riscos foi 0,77 (IC95% 0,65 a 0,90; p= 0,0017).

Variacão na pontuaco total de sintomas do questionário Kansas City Cardiomyopathy

Na populao global, a variao, entre o basal e o mês 8, na pontuaco total de sintomas do questionário *Kansas City Cardiomyopathy* foi de 8,3 no grupo dapagliflozina e de 5,2 no grupo placebo (diferença 1,11; IC95% 1,03 a 1,21; $p=0,0086$). No mês 8, a taxa de resposta aos questionários foi, nos grupos dapagliflozina e placebo, respetivamente, 84,1% e 84,2%.

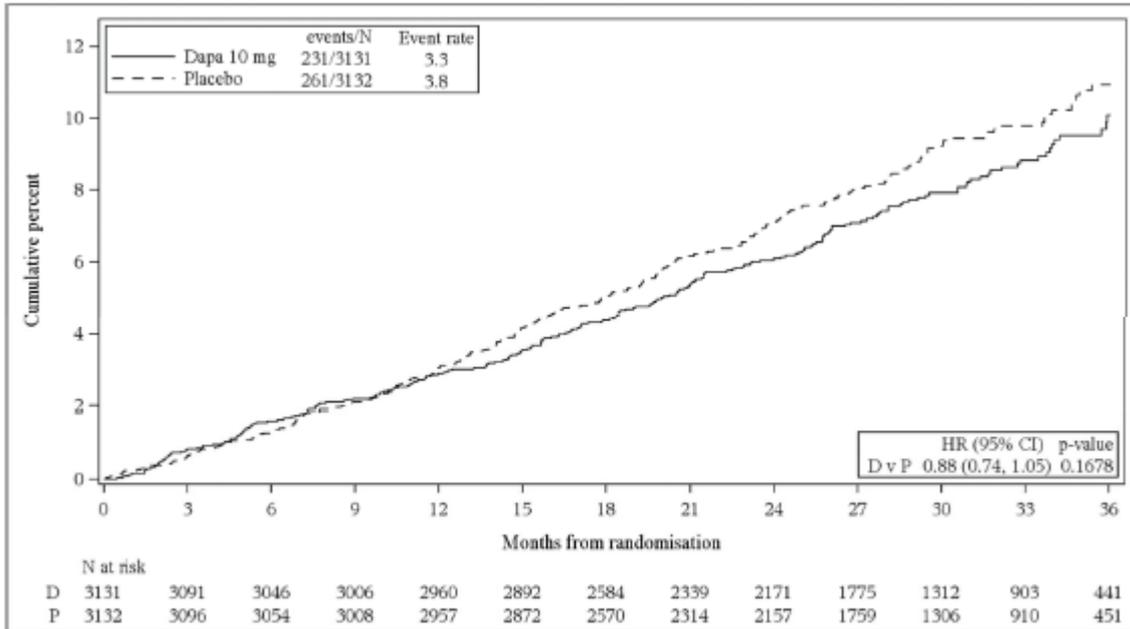
O questionário *Kansas City Cardiomyopathy*  um questionário de auto-preenchimento com 23 itens que quantifica a funo física, sintomas (frequência, gravidade e alterao recente), funo social e qualidade de vida. As pontuaos são transformadas numa pontuaco global que varia entre 0 e 100, com pontuaos mais altas refletindo melhor estado de saúde. De acordo com o TAIM, uma variao igual ou superior a cinco pontos  clinicamente significativa. Assim, a diferença observada (1,11) embora tenha significado estatístico não tem relevância clínica.

Morte cardiovascular

Na populao global, observou-se morte de causa cardiovascular em 231 doentes (3,3%) no grupo dapagliflozina e em 261 doentes (3,8%) no grupo placebo (razão de riscos 0,88; IC95% 0,74 a 1,05; p nominal 0,1678).

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

Figura 6: Curvas de Kaplan-Meier de morte cardiovascular



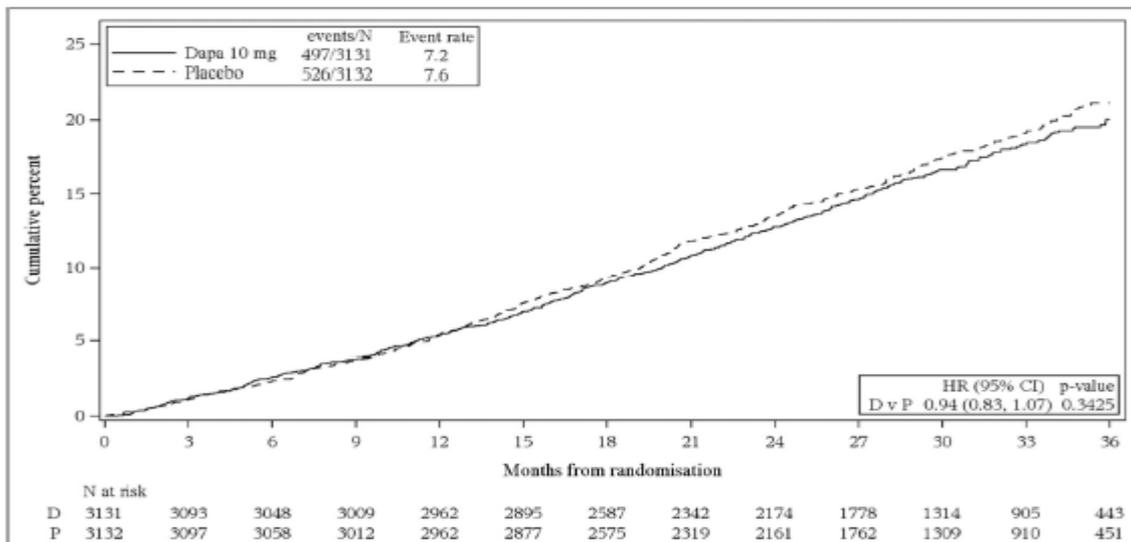
Fonte: Extraído de referência 2

Tempo até à morte de todas as causas

Na população global, observou-se uma morte de qualquer causa em 497 doentes (15,9%) no grupo dapagliflozina e em 526 doentes (16,8%) no grupo placebo (razão de riscos 0,94; IC95% 0,83 a 1,07; p nominal 0,3425).

As curvas de Kaplan-Meier de mortalidade global são apresentadas na Figura 7.

Figura 7: Mortalidade global



Fonte: Extraído de referência 2

Segurança

Não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento em termos de eventos adversos.

Observaram-se eventos adversos graves (incluindo morte) em 1361/3126 doentes (43,5%) no grupo dapagliflozina, e em 1423/3127 doentes (45,5%) no grupo placebo. Os eventos adversos graves são descritos na Tabela 7.

Tabela 7: Eventos adversos graves

Preferred term	Number (%) of subjects ^a	
	Dapa 10 mg (N = 3126)	Placebo (N = 3127)
Subjects with any SAE	1361 (43.5)	1423 (45.5)
Cardiac failure	262 (8.4)	343 (11.0)
COVID-19	165 (5.3)	131 (4.2)
Pneumonia	97 (3.1)	96 (3.1)
COVID-19 pneumonia	78 (2.5)	81 (2.6)
Ischaemic stroke	66 (2.1)	60 (1.9)
Atrial fibrillation	57 (1.8)	47 (1.5)
Acute myocardial infarction	51 (1.6)	58 (1.9)
Cardiac failure congestive	51 (1.6)	73 (2.3)
Cardiac failure acute	47 (1.5)	55 (1.8)
Acute kidney injury	46 (1.5)	50 (1.6)
Angina unstable	43 (1.4)	59 (1.9)
Death	36 (1.2)	38 (1.2)
Cellulitis	31 (1.0)	18 (0.6)
Urinary tract infection	30 (1.0)	32 (1.0)
Sudden cardiac death	23 (0.7)	30 (1.0)
Cardiac failure chronic	22 (0.7)	24 (0.8)
Peripheral arterial occlusive disease	22 (0.7)	14 (0.4)
Asymptomatic COVID-19	21 (0.7)	19 (0.6)
Sudden death	20 (0.6)	18 (0.6)
Angina pectoris	17 (0.5)	19 (0.6)
Chronic obstructive pulmonary disease	17 (0.5)	16 (0.5)

Fonte: Extraído de referência 2

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 182/3126 doentes (5,8%) no grupo dapagliflozina e 181/3127 doentes (5,8%) 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 hipoglicêmicos graves na população não diabética. Na população diabética, observaram-se eventos hipoglicêmicos graves em 6 doentes (0,2%) no grupo dapagliflozina, e em 7 doentes (0,2%) no grupo placebo.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de dapagliflozina foi depois analisado para cada medida de resultado.

Em termos de eficácia comparativa, dapagliflozina mais tratamento padrão otimizado, em comparação com tratamento padrão otimizado, mostrou benefício adicional em relação a hospitalização por insuficiência cardíaca, e não mostrou benefício adicional em relação a mortalidade global, mortalidade cardiovascular, qualidade de vida, capacidade funcional, fração de ejeção, biomarcadores cardíacos, eventos adversos, eventos adversos graves, descontinuação do tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

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.

Na comparação entre dapagliflozina mais tratamento padrão otimizado, em comparação com tratamento padrão otimizado, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na mortalidade global. Na população global, observou-se uma morte de qualquer causa em 497 doentes (15,9%) no grupo dapagliflozina e em 526 doentes (16,8%) no grupo placebo (razão de riscos 0,94; IC95% 0,83 a 1,07; p nominal 0,3425).

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de dapagliflozina mais tratamento padrão otimizado, em comparação com tratamento padrão otimizado isoladamente, em relação a mortalidade global.

Mortalidade cardiovascular

Na população global, na comparação entre dapagliflozina mais tratamento padrão otimizado e tratamento padrão otimizado isoladamente, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na mortalidade cardiovascular. Na população global, observou-se morte de causa cardiovascular em 231 doentes (3,3%) no grupo dapagliflozina e em 261 doentes (3,8%) no grupo placebo (razão de riscos 0,88; IC95% 0,74 a 1,05; p= 0,1678).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de dapagliflozina mais tratamento padrão otimizado, em comparação com tratamento padrão otimizado isoladamente, em relação a mortalidade cardiovascular.

Qualidade de vida

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

Na população global, a variação, entre o basal e o mês 8, na pontuação total de sintomas do questionário *Kansas City Cardiomyopathy* foi de 8,3 no grupo dapagliflozina e de 5,2 no grupo placebo (diferença 1,11; IC95% 1,03 a 1,21; p=0,0086). No mês 8, a taxa de resposta aos questionários foi, nos grupos dapagliflozina e placebo, respectivamente, 84,1% e 84,2%.

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 (1,11) embora tenha significado estatístico não tem relevância clínica.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de dapagliflozina mais tratamento padrão otimizado, em comparação com tratamento padrão otimizado isoladamente, em relação a qualidade de vida.

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.

Na população global, na comparação entre dapagliflozina mais tratamento padrão otimizado e tratamento padrão otimizado, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo dapagliflozina, nas hospitalizações por insuficiência cardíaca. Observou-se hospitalização por insuficiência cardíaca em 329 doentes (5,0%) no grupo dapagliflozina e em 418 doentes (6,5%) no grupo placebo (razão de riscos 0,77; IC95% 0,67 a 0,89; p nominal =0,0004); observou-se uma visita ao serviço de urgência com tratamento endovenoso para a insuficiência cardíaca em 60 doentes (0,9%) no grupo dapagliflozina e em 78 doentes (1,1%) no grupo placebo (razão de riscos 0,76; IC95% 0,55 a 1,07; p nominal 0,1159).

Consequentemente, existe sugestão de benefício adicional de dapagliflozina mais tratamento padrão otimizado, em comparação com tratamento padrão otimizado isoladamente, em relação a hospitalização por insuficiência cardíaca.

Capacidade funcional (p.e., prova marcha 6 minutos)

Não foram reportados dados de capacidade funcional.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de dapagliflozina mais tratamento padrão otimizado, em comparação com tratamento padrão otimizado isoladamente, em relação a capacidade funcional.

Fração de ejeção

Não foram reportados dados sobre a evolução da fração de ejeção.

Edistride (Dapagliflozina)

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de dapagliflozina mais tratamento padrão otimizado, em comparação com tratamento padrão otimizado isoladamente, em relação a fração de ejeção.

Biomarcadores cardíacos

Não foram reportados dados sobre a evolução de biomarcadores cardíacos.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de dapagliflozina mais tratamento padrão otimizado, em comparação com tratamento padrão otimizado isoladamente, em relação a fração de ejeção.

Eventos adversos

Não foram reportados dados sobre eventos adversos.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de dapagliflozina mais tratamento padrão otimizado, em comparação com tratamento padrão otimizado isoladamente, em relação a eventos adversos.

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 1361/3126 doentes (43,5%) no grupo dapagliflozina, e em 1423/3127 doentes (45,5%) no grupo placebo.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de dapagliflozina mais tratamento padrão otimizado, em comparação com tratamento padrão otimizado isoladamente, em relação a eventos adversos graves.

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 182/3126 doentes (5,8%) no grupo dapagliflozina e 181/3127 doentes (5,8%) no grupo placebo.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de dapagliflozina mais tratamento padrão otimizado, em comparação com tratamento padrão otimizado isoladamente, em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos grave.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Na comparação entre dapagliflozina mais tratamento padrão otimizado, em comparação com tratamento padrão otimizado, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento na mortalidade relacionada com o tratamento.

Observaram-se mortes associadas a eventos adversos em 36/3126 doentes (1,2%) no grupo dapagliflozina, e 38/3127 doentes (1,2%) no grupo controlo.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de dapagliflozina mais tratamento padrão otimizado, em comparação com tratamento padrão otimizado isoladamente, em relação a mortalidade relacionada com eventos adversos.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas 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, internamentos por insuficiência cardíaca, e 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 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

Avaliou-se o benefício adicional de dapagliflozina na indicação “*tratamento de doentes adultos com insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção superior a 40%*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de dapagliflozina numa única população (doentes adultos com insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção superior a 40%), em que a intervenção era dapagliflozina mais terapêutica padrão otimizada, e o comparador era terapêutica padrão otimizada isoladamente. Em Portugal, no que respeita ao tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida (FEVE 41%-49%), as recomendações atuais para abordagem farmacológica incluem diuréticos da ansa em doentes com sinais de congestão para controlo de insuficiência cardíaca sintomática. Adicionalmente, a utilização de IECA, antagonista do recetor da angiotensina, beta-bloqueantes, antagonistas dos recetores mineralocorticóides ou sacubitril-valsartan podem também ser considerados. Quanto ao tratamento de doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, as recomendações atuais para abordagem farmacológica inclui diuréticos da ansa em doentes com sinais de congestão para controlo de insuficiência cardíaca sintomática, considerando-se a adição de antagonistas do recetor da aldosterona em doentes com fração de ejeção $\geq 45\%$, BNP elevado ou internamento por insuficiência cardíaca no último ano, e com taxa de filtração glomerular superior a 30 mL/minuto e creatinina < 2.5 mg/dL (ou < 2 mg/dL em mulheres), e potássio < 5 mEq/L.

Para suportar o benefício adicional na população de interesse o TAIM submeteu um único estudo (estudo D169CC00001 - DELIVER). O estudo D169CC00001 (DELIVER) foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 353 centros, de 20 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 6263 doentes adultos, com insuficiência cardíaca crónica classe II, III ou IV NYHA, e uma fração de ejeção superior a 40%, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem dapagliflozina na dose de 10 mg uma vez por dia ($n= 3131$) ou placebo ($n= 3132$), ambos em associação com terapêutica padrão otimizada, e avaliou um evento composto de agravamento da insuficiência cardíaca (com hospitalização para a insuficiência cardíaca) ou morte cardiovascular.

O estudo incluiu doentes com pelo menos 40 anos, com história documentada de insuficiência cardíaca sintomática (classe II a IV NYHA), e uma história médica com sintomas e/ou sinais de insuficiência

cardíaca há pelo menos 6 semanas, com necessidade (pelo menos intermitente) de tratamento diurético, com fração de ejeção superior a 40% e evidência de doença cardíaca estrutural (i.e., hipertrofia ventricular esquerda ou aurícula esquerda aumentada) documentada nos últimos 12 meses, com um péptido natriurético pro tipo-b N-terminal (NT-proBNP) igual ou superior a 300 pg/mL em doentes sem fibrilação auricular, ou NT-proBNP igual ou superior a 600 pg/mL nos doentes com fibrilação auricular. Os doentes podiam estar em ambulatório ou hospitalizados, mas tinham de interromper o tratamento para a insuficiência cardíaca 24 horas antes da aleatorização.

Foram excluídos os doentes que receberam um inibidor SGLT2 nas últimas 4 semanas; com diabetes de tipo 1; com uma sistólica inferior a 95 mm Hg ou superior ou igual a 160 mm Hg se não tratada com 3 antihipertensores, ou superior ou igual a 180 mm Hg independentemente dos tratamentos; com enfarte do miocárdio, angina instável, AVC ou acidente isquémico transitório nas últimas 12 semanas; com revascularização coronária (endovascular ou cirúrgica), ablação para fibrilação auricular ou flutter, ou substituição/ reparação valvular nas últimas 12 semanas; com revascularização coronária (endovascular ou cirúrgica), ablação para fibrilação auricular ou flutter, ou substituição/reparação valvular programadas; com insuficiência cardíaca devido a cardiomiopatia infiltrativa, miocardite ativa, pericardite constrictiva, cardiomiopatia hipertrófica (obstrutiva), ou doença valvular primária não corrigida. Foram ainda excluídos os doentes com neoplasias ativas, disfunção hepática, doenças hematológicas, ou insuficiência renal com um eGFR inferior a 25 mL/min/1,73 m² por CKD-EPI.

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. Esta análise é bastante conservadora e não levanta nenhuma questão. Nas outras análises (que não tempo até ao evento), os dados em falta foram considerados como *missing at random* e não foram imputados. Contudo, a ausência de informação sobre as percentagens de dados em falta, dificulta a avaliação do potencial impacto destes dados. No caso da qualidade de vida, avaliada pelo questionário *Kansas City Cardiomyopathy*, os dados em falta foram significativos, representando 15,9% dos doentes no grupo dapagliflozina, e 15,8% dos doentes no grupo placebo.

O estudo foi fortemente controlado para um erro de tipo I. Para controlar o erro global de tipo I para 0,05, o nível de significância foi ajustado para uma análise interina, tendo sido alocado um alfa de 0,2% à análise interina, e 4,8% à análise final. Como a hipótese primária foi testada simultaneamente na população global e na população com fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior (LVEF) a 60%, o alfa foi dividido em alfa 1 (alfa1 3,8%; subpopulação com LVEF<60%), e alfa 2 (alfa 2 2,4%; população global). Foi utilizado um procedimento de testes múltiplos (MTP) hierarquizados, para as medidas de resultado primária e secundárias, 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. Como a hipótese nula foi negada para todas as hipóteses em alfa 1 (subpopulação com LVEF<60%), a totalidade do alfa foi alocado a alfa 2 (população global).

Basalmente, a idade média era de 71,7 anos, e 76,0% tinha mais de 65 anos. A maioria dos doentes era de raça branca (70,9%) ou asiática (20,3 %). A maioria dos doentes (75,3%) apresentavam insuficiência cardíaca NYHA em estadio II. Do total, 24,4% apresentavam IC NYHA estadio III. A mediana da LVEF foi de 54%. Apresentavam uma LVEF entre 40% e 49%, 33,7% dos doentes; uma LVEF entre 50% e 59%, 36,0% dos doentes; e uma LVEF igual ou superior a 60%, 30,2%. Do total, 66,8% dos doentes apresentava hipertrofia ventricular esquerda, e 89,3% aurícula esquerda aumentada. Apresentava fibrilhação ou flutter auricular 42,2% dos doentes, e 40,5% tinha uma história prévia de hospitalização por insuficiência cardíaca. Do total, 44,8% tinham diabetes de tipo 2. Globalmente, 72,5% dos doentes estava medicado com IECA ou ARA, 82,7% com um beta-bloqueante, e 42,6% com um antagonista dos recetores mineralocorticóides. Não se observaram diferenças significativas nas características demográficas e clínicas entre grupos de tratamento. Tendo em conta que, em Portugal, apenas 33,7% dos doentes (os que apresentavam LVEF entre 41% e 49%) eram elegíveis para estes tratamentos, este perfil não parece refletir o tratamento padrão otimizado utilizado em Portugal na população de interesse, pelo que não é claro se a população do estudo D169CC00001 (DELIVER) é relevante para Portugal.

Em termos de eficácia comparativa, dapagliflozina mais tratamento padrão otimizado, em comparação com tratamento padrão otimizado, mostrou benefício adicional em relação a hospitalização por insuficiência cardíaca, e não mostrou benefício adicional em relação a mortalidade global, mortalidade cardiovascular, qualidade de vida, capacidade funcional, fração de ejeção, biomarcadores cardíacos, eventos adversos, eventos adversos graves, descontinuação do tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Na população global, na comparação entre dapagliflozina mais tratamento padrão otimizado e tratamento padrão otimizado, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo dapagliflozina, nas hospitalizações por insuficiência cardíaca. Observou-se hospitalização por insuficiência cardíaca em 329 doentes (5,0%) no grupo dapagliflozina e em 418 doentes (6,5%) no grupo placebo (razão de riscos 0,77; IC95% 0,67 a 0,89; p nominal =0,0004); observou-se uma visita ao serviço de urgência com tratamento endovenoso para a insuficiência cardíaca em 60 doentes (0,9%) no grupo dapagliflozina e em 78 doentes (1,1%) no grupo placebo (razão de riscos 0,76; IC95% 0,55 a 1,07; p nominal 0,1159). É no entanto de salientar que os resultados do efeito do tratamento nas hospitalizações por insuficiência cardíaca são meramente exploratórios, uma vez que 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. Assim, o benefício adicional de dapagliflozina em relação às hospitalizações por insuficiência cardíaca está associada a elevado grau de incerteza.

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. Contudo, na população global, na comparação entre dapagliflozina mais tratamento padrão otimizado e tratamento padrão otimizado isoladamente, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na mortalidade global. Na população global, observou-se uma morte de qualquer causa em 497 doentes (15,9%) no grupo dapagliflozina e em 526 doentes (16,8%) no grupo placebo (razão de riscos 0,94; IC95% 0,83 a 1,07; p nominal 0,3425).

Em relação à mortalidade cardiovascular, na população global, na comparação entre dapagliflozina mais tratamento padrão otimizado e tratamento padrão otimizado isoladamente, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico. Observou-se morte de causa cardiovascular em 231 doentes (3,3%) no grupo dapagliflozina e em 261 doentes (3,8%) no grupo placebo (razão de riscos 0,88; IC95% 0,74 a 1,05; p = 0,1678).

Em relação à qualidade de vida, na população global, a variação, entre o basal e o mês 8, na pontuação total de sintomas do questionário *Kansas City Cardiomyopathy* foi de 8,3 no grupo dapagliflozina e de 5,2 no grupo placebo (diferença 1,11; IC95% 1,03 a 1,21; p=0,0086). 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 (1,11) embora tenha significado estatístico não tem relevância clínica.

A evidência submetida foi em geral de boa qualidade, tendo a certeza da evidência global sido classificada como moderada.

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. Não se observaram eventos hipoglicémicos graves na população não diabética. Na população diabética, observaram-se eventos hipoglicémicos graves em 6 doentes (0,2%) no grupo dapagliflozina, e em 7 doentes (0,2%) 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 superior a 40% é desconhecido.

Conclusões

Avaliou-se o benefício adicional de dapagliflozina na indicação “para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção superior a 40%”.

Concluiu-se que existe indicação de que dapagliflozina adicionada a terapêutica padrão otimizada, apresenta benefício adicional, em relação a terapêutica padrão otimizada isoladamente.

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 superior a 40%”.

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

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo multicêntrico, que teve lugar em 353 centros, de 20 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 6263 doentes adultos, com insuficiência cardíaca crónica classe II, III ou IV NYHA, e uma fração de ejeção superior a 40%, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem dapagliflozina na dose de 10 mg uma vez por dia (n= 3131) ou placebo (n= 3132), ambos em associação com terapêutica padrão otimizada, indicou que o tratamento com dapagliflozina esteve associado a uma redução de 23% no risco de hospitalização por insuficiência cardíaca. Observou-se hospitalização por insuficiência cardíaca em 329 doentes (5,0%) no grupo dapagliflozina e em 418 doentes (6,5%) no grupo placebo (razão de riscos 0,77; IC95% 0.67 a 0,89; p nominal =0,0004). Não se observaram diferenças entre grupos de tratamento na mortalidade global, mortalidade cardiovascular, ou qualidade de vida.
- A dapagliflozina não levantou preocupações especiais de segurança.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica de Dapagliflozina, junta com terapêutica padrão otimizada (SoC), no tratamento de doentes com insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção preservada (ICFEp) superior a 40%, em comparação com a SoC.

A SoC incluiu principalmente medicamentos para a hipertensão tais como inibidores da enzima conversora da angiotensina, antagonistas dos recetores da angiotensina II, bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores beta e antagonistas dos recetores mineralocorticóides.

Foi desenhado um modelo do tipo Markov de transição entre estados de saúde discretos e mutuamente exclusivos, caracterizados pelos quartis da pontuação total de sintomas (TSS) do questionário KCCQ. O questionário KCCQ-TSS quantifica a frequência e gravidade dos sintomas dos doentes.

Além dos estados de saúde, o modelo capturou a incidência de hospitalização por insuficiência cardíaca (IC) e episódio de urgência por IC. A mortalidade dos doentes foi capturada através da aplicação de equações de sobrevivência paramétricas que descrevem morte cardiovascular (CV) e morte não CV, calculada como a diferença entre a morte por todas as causas e morte CV.

As características dos doentes na linha de base basearam-se no ensaio clínico DELIVER, estudo de referência da avaliação fármaco-terapêutica. Estas características determinaram a distribuição inicial da população pelos estados de saúde, nos vários quartis KCCQ-TSS.

As probabilidades de transição específicas por tratamento foram obtidas para os braços dapagliflozina e placebo do ensaio DELIVER. As trajetórias de progressão da doença foram divididas entre uma fase que incluiu os primeiros quatro meses e uma fase que cobria o período remanescente do ensaio. A diferença associada à progressão da doença entre o tratamento com dapagliflozina e SoC, refletida nas probabilidades de transição, foram baseados no estudo DELIVER.

A incidência de hospitalização e episódio de urgência por IC foram modeladas usando equações de estimação generalizadas (GEE), a partir dos dados do ensaio, com base numa série de variáveis de caracterização dos doentes.

A análise de sobrevivência baseou-se nos dados do ensaio clínico DELIVER ao longo de um seguimento mediano de 28 meses. Foram utilizadas fontes externas, além da análise das curvas de sobrevivência do ensaio DELIVER, por estado e braço de tratamento, para ajudar a caracterizar a escolha da distribuição paramétrica para a extrapolação da sobrevivência.

Os eventos adversos (EA) considerados para inclusão no modelo foram baseados na literatura.

Os valores de qualidade de vida foram obtidos da análise de dados EQ-5D-5L recolhidos no ensaio DELIVER, valorizados com base nas tarifas portuguesas. Foi usado um modelo de regressão linear de efeitos mistos para contabilizar as medidas repetidas por doente e a possibilidade de efeitos aleatórios, que permitiu ajustar os valores de utilidade às características dos doentes (incluindo o estado). O efeito do tratamento na utilidade foi capturado através das diferenças no tempo passado nos vários estados de saúde, diferenças na ocorrência de eventos transitórios e através de diferenças na sobrevivência dos doentes.

Os custos foram aplicados em cada ciclo em que os doentes estão num dado estado de saúde e foram incluídos como custos anuais dimensionados à duração (mensal) do ciclo no modelo. Foi assumido que todos os quartis de KCCQ-TSS incorriam os mesmos custos por estado de saúde, baseado nos custos anuais médios para a gestão de incidência cardíaca em Portugal, retirados da literatura (estudo recente para Portugal). Os custos unitários para reações adversas no modelo foram baseados em fontes oficiais (preços dos internamentos).

A CE-CATS considera o estudo válido para a tomada de decisão. A CE-CATS considera que o medicamento é custo-efetivo no contexto português, estando em condições de ser financiado.

11. Conclusões

Após a avaliação, concluiu-se que existe indicação de que dapagliflozina adicionada a terapêutica padrão otimizada, na indicação terapêutica, tratamento de doentes adultos com insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção superior a 40%, apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável, em relação a terapêutica padrão otimizada isoladamente.

Considerou-se que o medicamento é custo-efetivo no contexto Português, prosseguindo-se para negociação, tendo sido obtidas condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

12. Referências bibliográficas

Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Dapagliflozina). INFARMED IP. 13 de Maio de 2023

Clinical Study Report. An international, double-blind, randomised, placebo-controlled phase III study to evaluate the effect of dapagliflozin on reducing cardiovascular death or worsening heart failure in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). DELIVER - dapagliflozin evaluation to improve the LIVES of patients with preserved ejection fraction heart failure. Study D169CC00001. 16 June 2022.