RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

FORXIGA (DAPAGLIFLOZINA)

Tratamento de doentes adultos com doença renal crónica

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

31/07/2023

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 26/07/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Dapagliflozina

Apresentação(ões): *10 mg, comprimido revestido por película, 14 e 28 unidades*

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento de doentes adultos com doença renal crónica

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento dapagliflozina foi sujeito a avaliação de comparticipação para o tratamento de doentes adultos com doença renal crónica.

Concluiu-se que existe sugestão 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:

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

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

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

1. Epidemiologia e caracterização da doença

Doença Renal Crónica é definida como uma alteração renal que persiste além dos 3 meses de duração, tal como TFG < 60 ml ou outros indicadores de dano renal (proteinuria ou alterações estruturais em métodos de imagem). As causa mais frequentes desta patologia são Diabetes Mellitus, hipertensão, doença renal poliquística, vasculites e glomerulonefrites. No entanto, várias outras patologias podem provocar DRC ou contribuir para o agravamento da função renal (mieloma múltiplo, pielonefrites ou episódios múltiplos de lesão renal aguda).

Com o agravamento da doença e consequente declínio da função renal poderão surgir complicações como anemia, hipertensão, alterações ácido-base e electrolíticas, alterações ósseas e minerais, uremia.

De acordo com o Global Burden of Disease 2019, DRC foi causa de 3.5% do total das mortes ocorridas em Portugal e 1.8% dos DALYs.

É estimada uma prevalência em Portugal de DRC estádio 3-5 de 6.1%1, e de DRC global de 20.9% (95% CI: 6.5–35.3%). De acordo com a GBD é estimada em Portugal, no ano de 2017, uma prevalência ajustada por idade de 5817/100 000 habitantes e 10.6 mortes/100 000 habitantes.

De referir que o número de doentes estimado é apenas indicativo para efeitos do estudo de avaliação económica.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A dapagliflozina é um fármaco anti-diabético, inibidor da SGLT-2 (túbulo proximal), hipoglicemiante, também com indicação no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Reduz a reabsorção da glicose filtrada, aumentando a excreção urinária de glicose.

A dapagliflozina é um fármaco de administração oral, cujos eventos adversos mais frequentes são: infeções bacterianas/fúngicas do trato genito-urinário, nasofaringites (mais frequentes); hipotensão, lombalgias, poliúria, disúria, dislipidémia, cetoacidose, hiperfosfatémia, náusea, diarreia. Pode causar hipoglicémia quando em associação com insulina ou secretores de insulina.

O tratamento atual da doença renal crónica inclui tratamento padrão otimizado que inclui tratamento das comorbilidades existentes (hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidémia, etc) e intervenções não farmacológicas, como restrições dietéticas (moderar a ingesta de proteínas e sódio). Nos doentes hipertensos o tratamento inclui antihipertensores (qualquer classe de anti-hipertensores, especialmente IECAs ou ARAs).

Dadas as opções terapêuticas atuais, a dapagliflozina poderá vir a preencher uma lacuna terapêutica.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1: Populações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com doença renal crónica	Dapagliflozina + Terapêutica padrão otimizada*	Terapêutica padrão otimizada*

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

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

Medidas de resultado	Pontuação	Classificação da importância
Mortalidade global	9	Crítico
Mortalidade cardiovascular	9	Crítico
Qualidade de Vida	9	Crítico
Progressão para DRC estádio 5D	8	Crítico
Hospitalização	7	Crítico
Declínio da taxa de filtração glomerular	6	Importante
Descontinuação por eventos adversos	8	Crítico
Eventos adversos graves	7	Crítico
Eventos adversos globais	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudo D169AC00001 (DAPA-CKD) [1]

Desenho de estudo

O estudo D169AC00001 (DAPA-CKD) foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 21 países, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 4304 doentes adultos, com uma taxa de filtração glomerular entre 25 e 75 mL/min/1,73 m2, e uma razão albumina:creatinina entre 200 e 5000 mg/g, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem dapagliflozina na dose de 10 mg uma vez por dia (n= 2152) ou placebo (n= 2152), ambos em associação com terapêutica padrão otimizada, e avaliou a um evento composto de redução de pelo menos 50% na taxa de filtração glomerular, falência renal, ou morte de causa renal ou cardiovascular.

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes adultos (≥18 anos), com taxa de filtração glomerular superior ou igual a 25 e inferior ou igual a 75 mL/min/1,73 m2, e evidência de albuminúria aumentada, pelo menos três meses antes, com valores de relação albumina:creatinina entre 200 e 5000 mg/g. Para serem elegíveis tinham de estar medicados com doses máximas toleradas de IECA ou ARA, estáveis há pelo menos 4 semanas.

Foram excluídos os doentes com doença renal poliquística autossómica dominante, nefrite lúpica ou vasculite ANCA; que receberam terapia citotóxica, imunossupressora, ou outras imunoterapias para a doença renal nos últimos 6 meses; história de transplantação de órgão; tratamento nas últimas 8 semanas com inibidores SGLT2; insuficiência cardíaca classe IV NYHA; enfarte do miocárdio, angina instável, AVC ou AIT nas últimas 12 semanas; revascularização coronária (endovascular ou cirúrgica) nas últimas 12 semanas; ou neoplasia maligna necessitando de tratamento.

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 (não diabetes vs. diabetes), e razão albumina:creatinina (>1000 vs ≤1000 mg/g). O braço a que os doentes estavam alocados era oculto para promotor, doentes, investigadores e monitores.

O número de doentes aleatorizados com e sem diabetes foi monitorizado de forma a assegurar um mínimo de 30% de cada uma das subpopulações (com e sem diabetes). O mesmo aconteceu em relação à subpopulação com eGFR entre 60 e 75 mL/min/1,73 m2 de forma a que não excedesse 10%.

Procedimentos

Os doentes potencialmente elegíveis que aceitaram participar entraram num período de avaliação (screening) de 1 a 3 semanas. 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 doença renal crónica. Os doentes foram avaliados, presencialmente, no basal, e aos 14, 60, 120, 240, e 360 dias, e a cada 4 meses daí em diante.

Medidas de resultado

A medida de eficácia primária foi o tempo até à primeira ocorrência de qualquer dos componentes de um evento composto de redução de pelo menos 50% na taxa de filtração glomerular estimada (eGFR), falência renal, ou morte de causas cardiovasculares ou renais. A falência renal foi definida por necessidade de diálise durante pelo menos 28 dias, transplantação renal, ou uma eGFR inferior a 15 mL/min/1,73 m2 confirmada por uma segunda medição após pelo menos 28 dias.

As medidas de eficácia secundária foram, por ordem hierárquica, medidas como tempo até ao evento, um evento composto de redução de pelo menos 50% na taxa de filtração glomerular estimada (eGFR), falência renal, ou morte de causas renais; hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular; e mortalidade global.

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 4000 doentes e 681 eventos de eficácia primária, para detetar uma diferença de 22% entre grupos de tratamento (razão de riscos 0,78), com um poder de 90%, a um nível de significância unilateral de 0,025, assumindo incidência anual de eventos no grupo placebo de 7,5%.

Estava prevista uma análise interina quando tivessem ocorrido 511 eventos primários. Contudo, de acordo com o TAIM, tornou-se aparente durante o estudo que a análise interina ocorreria próximo do final do estudo, tendo a análise interina sido eliminada do protocolo de estudo.

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 medida de efeito primária, testada a um nível de alfa de 0,05 bilateral, mostrasse significado estatístico, seria testada a primeira medida de efeito secundária a um nível de 0,05, e por daí em diante.

Resultados

Fluxo de doentes

O estudo D169AC00001 (DAPA-CKD) incluiu 4304 doentes, dos quais 2152 foram alocados a dapagliflozina e 2152 doentes foram alocados a placebo. Três doentes em cada grupo não receberam a medicação de estudo.

Durante o período de estudo, nos grupos placebo e dapagliflozina, descontinuaram tratamento 309 (7,2%) e 274 doentes (6,4%), a maioria destes por eventos adversos (39,8% e 43,1%) ou decisão do doente (51,8% e 51,8%). Completaram o estudo 2142/2152 doentes (99,5%) no grupo dapagliflozina, e 2147/2152 doentes (99,8%) no grupo placebo.

Características basais dos doentes

A idade média era de 61,8 anos, e 42,2% tinha mais de 65 anos. A maioria dos doentes era do sexo masculino (66,9%), de raça branca (53,2%) ou asiática (34,1 %). Do total 14,5% apresentava eGFR inferior a 30 mL/min/1,73 m2, 44,1% eGFR entre 30 e 44 mL/min/1,73 m2, 30,9% e GFE entre 45 e 59 mL/min/1,73 m2, e 10,5% eGFR de pelo menos 60 mL/min/1,73 m2. Apresentavam uma razão albumina:creatinina superior a 1000 mg/g. Do total, 67,5% dos doentes eram diabéticos. As causas mais frequentes de doença renal crónica eram nefropatia diabética (58,3%), nefropatia hipertensiva/isquémica (16%), e glomerulonefrite crónica (16,1%). Não se observaram diferenças significativas nas características demográficas e clínicas entre grupos de tratamento.

Do total, 97,0% dos doentes faziam um IECA ou um ARA, 50,7% um bloqueador dos canais de cálcio, 39,0% um beta-bloqueante, e 43,7% um diurético. 64,9% estava medicado com estatinas, e 43,7% com antiagregantes plaquetares. Não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento.

Eficácia

Evento composto de redução de pelo menos 50% na eGFR, falência renal, ou morte de causas cardiovasculares ou renais

A medida de eficácia primária foi o tempo até à ocorrência de um evento composto de redução de pelo menos 50% na eGFR, falência renal, ou morte de causas cardiovasculares ou renais.

Observaram-se 509 eventos primários dos 681 eventos estimados como necessários (74,7%), sendo 197 eventos primários (9,2%) no grupo dapagliflozina e 312 eventos primários (14,5%) no grupo placebo (razão de riscos 0,61; IC95% 0,51 a 0,72; p<0,0001).

Em relação aos componentes do evento primário, observou-se redução de pelo menos 50% na eGFR em 112 doentes (5,2%) no grupo dapagliflozina e em 201 doentes (9,3%) no grupo placebo (razão de riscos 0,53; IC95% 0.42 a 0,67; p nominal <0,0001); observou-se falência renal em 109 doentes (5,1%) no grupo dapagliflozina e em 161 doentes (7,5%) no grupo placebo (razão de riscos 0,64; IC95% 0,50 a 0,82; p nominal 0,0004); observou-se morte cardiovascular em 65 doentes (3,0%) no grupo dapagliflozina e em 80 doentes (3,7%) no grupo placebo (razão de riscos 0,81; IC95% 0,58 a 1,12; p

nominal 0,2029). Assim, os resultados do efeito do tratamento no evento composto primário, parecem ser sobretudo influenciados pelo efeito na progressão da doença renal crónica.

A segunda medida de eficácia secundária foi um evento composto de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca.

Observaram-se 100 eventos (4,6%) no grupo dapagliflozina e 138 eventos (6,4%) no grupo placebo (razão de riscos 0,71; IC95% 0,55 a 0,92; p=0,0089).

Em relação aos componentes do segundo evento secundário, observou-se hospitalização por insuficiência cardíaca em 37/2152 doentes no grupo dapaglifozina, e em 71/2152 doentes no grupo placebo (razão de riscos 0,51; IC95% 0,34 a 0,76; p nominal = 0,0007).

Mortalidade global

Observou-se uma morte de qualquer causa em 101 doentes (4,7%) no grupo dapagliflozina e em 146 doentes (6,8%) no grupo placebo (razão de riscos 0,69; IC95% 0,53 a 0,88; p= 0,0035).

Segurança

Não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento em termos de eventos adversos. Observaram-se eventos adversos em 275 doentes (12,8%) no grupo dapagliflozina, e em 222 doentes (10,3%) no grupo placebo.

Observaram-se eventos adversos graves (incluindo morte) em 594 doentes (27,6%) no grupo dapagliflozina e em 674 (31,4%) no grupo placebo. Destes, 106 eventos (4,9%) no grupo dapagliflozina, e 159 doentes (7,4%) no grupo placebo, resultaram em morte.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 118 doentes (5,5%) no grupo dapagliflozina e em 123 doentes (5,7%) no grupo placebo.

Em doentes diabéticos, observou-se hipoglicémia major em 14 doentes (0,7%) no grupo dapagliflozina, e em 28 doentes (1,3%) no grupo placebo. Em doentes não diabéticos, não se observaram episódios de hipoglicémia major.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Mortalidade global

Os resultados do efeito do tratamento na mortalidade global devem ser considerados meramente exploratórios (ver ponto 9.6.) e, por esse motivo, não foi demonstrado que o tratamento com dapaglifozina esteve associado a uma redução na mortalidade global.

Observou-se uma morte de qualquer causa em 101 doentes (4,7%) no grupo dapagliflozina e em 146 doentes (6,8%) no grupo placebo (razão de riscos 0,69; IC95% 0,53 a 0,88; p nominal= 0,0035).

Mortalidade cardiovascular

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

Observou-se morte cardiovascular em 65 doentes (3,0%) no grupo dapagliflozina e em 80 doentes (3,7%) no grupo placebo (razão de riscos 0,81; IC95% 0,58 a 1,12; p nominal 0,2029);

Qualidade de vida

Não foram submetidos dados de qualidade de vida, pelo que não foi possível comparar dapaglifozina com o comparador em termos de qualidade de vida.

Progressão da DRC para falência renal

Os resultados do efeito do tratamento na progressão para a falência renal são meramente exploratórios. O estudo não foi desenhado para ter poder estatístico para detetar uma diferença entre grupos de tratamento na progressão para a falência renal, e a progressão para a falência renal não foi incluída na sequência hierarquizada de testes para controlar para um erro de tipo I. Contudo, esta medida estava incluída no evento composto primário, e os resultados favoráveis do efeito do tratamento no evento composto primário, parecem ser sobretudo influenciados pelo efeito na progressão da doença renal crónica.

Observou-se falência renal em 109 doentes (5,1%) no grupo dapagliflozina e em 161 doentes (7,5%) no grupo placebo (razão de riscos 0,64; IC95% 0,50 a 0,82; p nominal 0,0004)

Hospitalização por insuficiência cardíaca

Os resultados do efeito do tratamento na hospitalização por insuficiência cardíaca são meramente exploratórios. O estudo não foi desenhado para ter poder estatístico para detetar uma diferença entre grupos de tratamento na hospitalização por insuficiência cardíaca, e a hospitalização por insuficiência cardíaca não foi incluída na sequência hierarquizada de testes para controlar para um erro de tipo I. Contudo, esta medida estava incluída no segundo evento composto secundário, e os resultados favoráveis do efeito do tratamento neste evento composto secundário, parecem ser sobretudo influenciados pelo efeito na hospitalização por insuficiência cardíaca.

Observou-se hospitalização por insuficiência cardíaca em 37/2152 doentes no grupo dapaglifozina, e em 71/2152 doentes no grupo placebo (razão de riscos 0,51; IC95% 0,34 a 0,76; p nominal = 0,0007).

Declínio da taxa de filtração glomerular

O TAIM avaliou o efeito do tratamento na redução de pelo menos 50% na eGFR. Os resultados do efeito do tratamento na redução de pelo menos 50% na eGFR são meramente exploratórios. O estudo não foi desenhado para ter poder estatístico para detetar uma diferença entre grupos de tratamento na redução de pelo menos 50% na eGFR, e a na redução de pelo menos 50% na eGFR não foi incluída na sequência hierarquizada de testes para controlar para um erro de tipo I. Contudo, esta medida estava incluída no evento composto primário, e os resultados favoráveis do efeito do tratamento no evento composto primário, parecem ser sobretudo influenciados pelo efeito na progressão da doença renal crónica.

Observou-se redução de pelo menos 50% na eGFR em 112 doentes (5,2%) no grupo dapagliflozina e em 201 doentes (9,3%) no grupo placebo (razão de riscos 0,53; IC95% 0.42 a 0,67; p nominal <0,0001).

Eventos adversos

Não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento em termos de eventos adversos. Observaram-se eventos adversos relacionados com o tratamento em 275 doentes (12,8%) no grupo dapagliflozina, e em 222 doentes (10,3%) 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 594 doentes (27,6%) no grupo dapagliflozina e em 674 (31,4%) no grupo placebo. Destes, 106 eventos (4,9%) no grupo dapagliflozina, e 159 doentes (7,4%) no grupo placebo, resultaram em morte.

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 118 doentes (5,5%) no grupo dapagliflozina e em 123 doentes (5,7%) no grupo placebo.

7. Qualidade da evidência submetida

A certeza da evidência foi classificada como baixa para as medidas de efeito 'mortalidade global', 'mortalidade cardiovascular' e 'segurança', e como moderada todas as outras medidas de resultado . A certeza da evidência global foi classificada como baixa. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Avaliou-se o benefício adicional de dapagliflozina na indicação "*tratamento de* doentes adultos com doença renal crónica".

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de dapagliflozina numa única população (doentes adultos com doença renal crónica), em que a intervenção era dapagliflozina mais terapêutica padrão otimizada, e o comparador era terapêutica padrão otimizada isoladamente.

Para suportar o benefício adicional na população de foi submetido um único estudo (estudo D169AC00001 – DAPA-CKD). O estudo D169AC00001 – DAPA-CKD foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 21 países, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 4304 doentes adultos, com uma taxa de filtração glomerular entre 25 e 75 mL/min/1,73 m2, e uma razão albumina:creatinina entre 200 e 5000 mg/g, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem dapagliflozina na dose de 10 mg uma vez por dia (n= 2152) ou placebo (n= 2152), ambos em associação com terapêutica padrão otimizada, e avaliou a um evento composto de redução de pelo menos 50% na taxa de filtração glomerular, falência renal, ou morte de causa renal ou cardiovascular. O estudo sugeriu que dapagliflozina em combinação com terapêutica padrão otimizada pode ter benefício adicional em relação a terapêutica padrão otimizada isoladamente, em termos de progressão da doença renal crónica e hospitalização por insuficiência cardíaca.

É certo que não foram demonstradas diferenças significativas entre grupos de tratamento em relação a progressão para a falência renal ou declínio da taxa de filtração glomerular, por estas medidas serem meramente exploratórias. Contudo, estas medidas estavam incluídas no evento composto primário, e os resultados favoráveis do efeito do tratamento no evento composto primário parecem ser sobretudo influenciados pelo efeito na progressão da doença renal crónica: observou-se falência renal em 109 doentes (5,1%) no grupo dapagliflozina e em 161 doentes (7,5%) no grupo placebo (razão de riscos 0,64; IC95% 0,50 a 0,82; p nominal 0,0004). Do mesmo modo não foram demonstradas diferenças significativas entre grupos de tratamento em relação a mortalidade cardiovascular ou hospitalização por estas medidas serem meramente exploratórias. Contudo, estas medidas estavam incluídas no segundo evento composto secundário (morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca), e os resultados favoráveis do efeito do tratamento nesta medida secundária parecem ser sobretudo influenciados pelo efeito do tratamento na hospitalização por insuficiência cardíaca. Observou-se hospitalização por insuficiência cardíaca em 37/2152 doentes no grupo dapaglifozina, e em 71/2152 doentes no grupo placebo (razão de riscos 0,51; IC95% 0,34 a 0,76; p nominal = 0,0007).

Basalmente, 97,0% dos doentes faziam um IECA ou um ARA, 50,7% um bloqueador dos canais de cálcio, 39,0% um beta-bloqueante, e 43,7% um diurético. 64,9% estava medicado com estatinas, e 43,7% com antiagregantes plaquetares. Este perfil reflete o tratamento padrão otimizado utilizado em Portugal, pelo que a população do estudo DAPA-CKD é relevante para Portugal.

A evidência submetida foi em geral de boa qualidade, mas existem questões que foram consideradas preocupantes. O protocolo de estudo previa uma análise interina quando tivessem ocorrido 511 eventos primários e, de acordo com a primeira versão do plano de análise estatística, deveria ser alocado um nível de alfa (unilateral) de 0,001 a essa análise interina. Contudo, de acordo com o TAIM, tornou-se 'aparente durante o estudo que a análise interina ocorreria próximo do final do estudo', tendo a análise interina sido eliminada do protocolo de estudo. Esta decisão eliminou o ajustamento para múltiplos testes resultante dessa análise interina. O estudo foi interrompido precocemente por benefício. Nessa data tinham-se observado apenas 509 eventos primários dos 681 eventos estimados como necessários (74,7%), ou seja, o estudo foi interrompido na data que corresponderia à data da análise interina, sem que tivesse havido um ajustamento para essa análise (interina). No entanto, se esta análise final tivesse sido realizada como planeado (como a primeira análise interina inicialmente prevista), o procedimento hierarquizado de testes utilizado na análise das medidas de resultado

primária e secundárias deveria ter sido efetuado a um nível de significância de 0,001. Neste caso, o efeito do tratamento na mortalidade global não teria significado estatístico. Adicionalmente, a análise que conduziu à decisão de eliminar a análise interina, foi uma análise informal não planeada que não foi ajustada para multiplicidade (desconhecendo-se quantas análises terão sido efetuadas), considerando-se que não é clara a razão que motivou a decisão de eliminar a análise interina. Este facto levanta questões de transparência e dificulta a interpretação do significado estatístico das diferenças observadas. Por este motivo considereou-se que o valor de p observado (no efeito do tratamento sobre a mortalidade global), deve ser interpretado como um valor de p nominal, não devendo ser usado para fazer inferências sobre o efeito do tratamento. Adicionalmente, a interrupção precoce por benefício pode ter sobrestimado os resultados, dificultando a valorização dos intervalos de confiança 95% (e, consequentemente, a determinação da magnitude do efeito do tratamento).

Ainda relevante, 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 redução de pelo menos 50% na taxa de filtração glomerular, falência renal, ou morte de causa renal ou cardiovascular. Assim, os resultados do efeito do tratamento na progressão da doença para a falência renal e no declínio da taxa de filtração glomerular, 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 nestas medidas, e estas medidas não foram incluídas na sequência hierarquizada de testes para controlar para um erro de tipo I. Contudo, estas medidas estavam incluídas no evento composto primário, e os resultados favoráveis do efeito do tratamento no evento composto primário parecem ser sobretudo influenciados pelo efeito na progressão da doença renal crónica: observou-se falência renal em 109 doentes (5,1%) no grupo dapagliflozina e em 161 doentes (7,5%) no grupo placebo (razão de riscos 0,64; IC95% 0,50 a 0,82; p nominal 0,0004). Pelos mesmos motivos, os resultados do efeito do tratamento na hospitalização por insuficiência cardíaca são meramente exploratórios. Contudo, esta medida estava incluída no segundo evento composto secundário, e os resultados favoráveis do efeito do tratamento neste evento composto secundário, parecem ser sobretudo influenciados pelo efeito na hospitalização por insuficiência cardíaca: observou-se hospitalização por insuficiência cardíaca em 37/2152 doentes no grupo dapaglifozina, e em 71/2152 doentes no grupo placebo (razão de riscos 0,51; IC95% 0,34 a 0,76; p nominal = 0,0007).

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. Não é reportada a incidência global de hipoglicémias sintomáticas na população diabética e não diabética, e este facto limita a interpretação dos resultados. De salientar, a interrupção precoce do estudo por benefício aumenta a incerteza em termos de segurança.

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 doença renal crónica é desconhecido.

9. Valor terapêutico acrescentado

Avaliou-se o benefício adicional de dapagliflozina na indicação "*tratamento de doentes adultos com doença renal crónica.*

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

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo multicêntrico, que teve lugar em 21 países, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 4304 doentes adultos, com uma taxa de filtração glomerular entre 25 e 75 mL/min/1,73 m2, e uma razão albumina:creatinina entre 200 e 5000 mg/g, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem dapagliflozina na dose de 10 mg uma vez por dia (n= 2152) ou placebo (n= 2152), ambos em associação com terapêutica padrão otimizada, e avaliou a um evento composto de redução de pelo menos 50% na taxa de filtração glomerular, falência renal, ou morte de causa renal ou cardiovascular. O estudo sugeriu que dapagliflozina em combinação com terapêutica padrão otimizada tem benefício adicional em relação a terapêutica padrão otimizada isoladamente, em termos de progressão da doença renal crónica e hospitalização por insuficiência cardíaca. Observou-se falência renal em 109 doentes (5,1%) no grupo dapagliflozina e em 161 doentes (7,5%) no grupo placebo (razão de riscos 0,64; IC95% 0,50 a 0,82; p nominal 0,0004). Observou-se hospitalização por insuficiência cardíaca em 37/2152 doentes no grupo dapaglifozina, e em 71/2152 doentes no grupo placebo (razão de riscos 0,51; IC95% 0,34 a 0,76; p nominal = 0,0007).
- A dapagliflozina não levantou preocupações especiais de segurança.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica da introdução de dapagliflozina mais terapêutica padrão (SoC) versus a terapêutica padrão sozinha no tratamento da doença renal crónica.

O estudo utiliza, como base para medição de custos e consequências, o ensaio clínico DAPA-CKD. Neste ensaio, 97% dos doentes tomavam um IECA ou um ARA, 50,7% um bloqueador dos canais de cálcio, 39,0% um beta-bloqueante, e 43,7% um diurético; 64,9% estava medicado com estatinas, e 43,7% com antiagregantes plaquetares. A CE-CATS concluiu que o perfil de tratamento dos doentes do ensaio DAPA-CKD refletiu a SoC em Portugal, pelo que a população do estudo DAPA-CKD foi considerada relevante para o contexto português.

A recomendação farmacoterapêutica da CE-CATS definiu a população elegível para dapagliflozina como os doentes com doença renal crónica nos estádios CKD 2 e CKD 3.

Foi desenvolvido um modelo de estados de transição Markov que simula a progressão da doença renal crónica ao longo do tempo de vida dos doentes. O modelo considerou sete estádios de doença não transientes (CKD 1, CKD 2, CKD 3a, CKD 3b, CKD 4, CKD 5 e diálise/transplante de rim) e 3 estádios transientes (hospitalização por insuficiência cardíaca, doença renal aguda e reações adversas), para além do estado morte por todas as causas.

A eficácia foi estabelecida através do efeito da dapagliflozina na mortalidade por todas as causas, na incidência de hospitalizações por insuficiência cardíaca e na incidência de lesões renais agudas. O modelo considerou também a probabilidade de descontinuação e a incidência de reações adversas.

A probabilidade de transição para o estado morte por todas as causas foi estimada através de curvas de sobrevivência ajustadas com base nos resultados do ensaio. As probabilidades de transição para os estados temporários foram estimadas a partir de dados de incidência de hospitalizações por insuficiência cardíaca e lesões renais agudas, retirados do ensaio. As probabilidades de transição entre os estádios de saúde CKD foram baseadas nos dados do ensaio clínico DAPA- CKD, exceto a transição para os estados de diálise e transplante renal, que foi obtida com base na literatura. As probabilidades de ocorrência de reações adversas graves ou reações adversas específicas de interesse foram retiradas do ensaio DAPA-CKD.

O estudo apresenta duas fontes distintas para os dados de utilidade: os dados recolhidos com o questionário EQ-5D-5L durante o ensaio DAPA-CKD e fontes da literatura, com valorização baseada nas tarifas portuguesas. Os autores utilizaram modelos de regressão de efeitos mistos lineares ajustados para estimar a utilidade ao longo do ensaio clínico.

O modelo considerou os custos diretos do tratamento e do comparador (terapêutica padrão), os custos anuais de gestão da doença por estádio de saúde e os custos dos eventos e reações adversas. A valorização foi realizada com base em fontes oficiais e dados da literatura para Portugal.

11. Conclusões

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

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

12. Referências bibliográficas

Clinical Study Report. A study to evaluate the effect of dapagliflozin on renal outcomes and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease. Study code: D169AC00001. 28 September 2020