

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

JARDIANCE (EMPAGLIFLOZINA)

Tratamento da doença renal crónica em adultos

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

08/07/2024

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 28/06/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Empagliflozina

Nome do medicamento: Jardiance

Apresentação(ões):

Jardiance - 30 Unidades, Comprimido revestido por película, 10 mg, registo n.º 5607403

Jardiance - 10 Unidades, Comprimido revestido por película, 10 mg, registo n.º 5607411

Titular da AIM: Boehringer Ingelheim International GmbH

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Jardiance é indicado em adultos para o tratamento da doença renal crónica.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Jardiance (Empagliflozina) foi sujeito a avaliação de comparticipação para tratamento da doença renal crónica em adultos.

Concluiu-se que, na população de adultos com doença renal crónica, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de empagliflozina relativamente a terapêutica padrão otimizada.

Não foi demonstrado benefício adicional de empagliflozina mais terapêutica padrão otimizada, em relação ao comparador dapagliflozina mais terapêutica padrão otimizada. Contudo, a Comissão ficou convencida da utilidade deste tratamento, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 14.º, n.º 3, alínea b) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Foi realizada uma análise de minimização de custos para a demonstração da vantagem económica face à alternativa terapêutica selecionada como comparador e com menor custo para o SNS, sendo o seu custo inferior, no mínimo, em 10% face ao comparador, ao abrigo do n.º 14 do Decreto Lei 97/2015 na sua redação atual.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A doença renal crónica (DRC) consiste na perda progressiva e irreversível da função renal. A DRC é definida como uma diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) e/ou aumento da albuminúria, mas existe DRC com TFG>60mL/min e sem albuminúria, com alterações da estrutura renal. Nesta definição, as alterações estruturais e/ou funcionais devem ter mais de 3 meses de evolução.

Dados recentes sugerem que 9,1% a 13,4% da população mundial (entre 700 milhões e um bilhão de pessoas) tem DRCⁱ. No estudo multinacional recente da Sociedade Internacional de Nefrologia (ISN-GKHA 2023), refere-se que aproximadamente 850 milhões de pessoas são afetadas pela DRC no mundo, correspondendo a 1 em cada 10 adultos da população mundial e prevê-se que a DRC se torne a 5ª principal causa de morte prematura em todo o mundo até 2040 e a 2ª causa de morte antes do final do século em países com maior esperança de vida.

Uma revisão sistemática e meta-análise de 100 estudos, para determinar a prevalência global de DRC, demonstrou uma prevalência média global de DRC estadios 1-5 de 13,4% (intervalo de 11,7 a 15,1%) e estadios 3-5 de 10,6% (intervalo de 9,2 a 12,2%).

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 estadio 3-5 de 6,1%, e de DRC global de 20,9% (IC95% 6,5 a 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.

A DRC é uma das principais causas de custos em saúde. A sua carga global continua a progredir de forma significativa, devido aos altos custos dos tratamentos e grave impacto na saúde e bem-estar das pessoas que vivem com doença renal. Os custos de diálise e transplante consomem 2 a 3% do orçamento anual de saúde em países desenvolvidos; gastos em menos de 0,03% da população total desses países. Na Europa os custos financeiros associados à DRC estimam-se, com incerteza, em 1,3% dos custos totais de saúde.

Número de doentes estimados:

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 estadio 3-5 de 6,1%, e de DRC global de 20,9% (IC95% 6,5 a 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.

Nota: De referir que o número de doentes estimado é apenas indicativo para efeitos do estudo de avaliação económica. Este valor não é vinculativo para etapas posteriores do processo.

Horizonte temporal da doença:

O tempo de terapêutica para a proteção renal é a longo prazo, pelo que não seria possível limitar esta terapêutica em relação ao tempo, mas sim na apresentação de EA.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O mecanismo de ação dos inibidores de SGLT2, expressa-se seletivamente no rim humano, a nível do túbulo proximal, no ponto da reabsorção da glicose filtrada pelo glomérulo; SGLT2 aparentemente tem hiperatividade na fase inicial de hiperfiltração da DM. A inibição de SGLT2 impede a reabsorção de sódio e glicose no túbulo proximal, levando ao aumento da entrega de sódio e cloreto para a mácula densa. Isso resulta em vasoconstrição arteriolar aferente secundária à ativação miogénica mediada por adenosina, levando a uma redução da pressão intraglomerular e da TFG. A inibição de SGLT2

inicialmente foi um alvo terapêutico hipoglicemiante, mas mostrou ter outras consequências do seu efeito primário, ou seja, glicosúria profusa e natriurese, tem também efeitos hemodinâmicos (redução do volume plasmático e da pressão arterial) e metabólicos (aumento da oxidação lipídica e cetogênese em detrimento da utilização de hidratos de carbono. Isto explica que sua utilização em doentes diabéticos mostre evidências na redução do risco cardiovascular.

As principais características da inibição da reabsorção de glicose induzida por SGLT2i são: (1) o tempo de início da glicosúria é rápido e o tempo de compensação está na faixa de 24–48 h; (2) com o tratamento crónico, a glicosúria diminui proporcionalmente à diminuição da glicemia; e (3) a glicosúria não é influenciada pela terapia antidiabética de base. A inibição do SGLT2 reduz o limiar renal de glicose para a faixa normoglicémica inclusivamente em indivíduos não diabéticos. A inibição máxima da reabsorção de glicose com SGLT2i é em média de 30% a 50% em humanos. Enquanto a depuração da creatinina aumenta, a excreção de glicose fracionada mediada por SGLT2 é virtualmente constante. Isso implica, por um lado, que a potência intrínseca do inibidor é independente da obesidade (e, por extensão, da resistência à insulina).

As reduções estáveis no volume plasmático e na pressão arterial que seguem a terapêutica com SGLT2i (e revertem na retirada do fármaco) exercem uma influência positiva na função cardíaca (reduzindo a pré-carga e a pós-carga, respetivamente); a função renal também beneficia do melhor controlo da pressão arterial. No entanto, existem vários outros mecanismos potenciais para a proteção renal, alguns centrados na diurese e outros no controlo da pressão arterial.

Prevenção da DRC e da sua progressão

Em relação à prevenção da DRC, embora esta seja geralmente progressiva e irreversível, existem medidas que podem-se seguir para retardar a sua progressão, evitando complicações e retardando a necessidade de TSFR. O Estudo de Coorte de Insuficiência Renal Crónica (CRIC) financiado pelo Instituto Nacional de Diabetes e Doenças Digestivas e Renais analisa fatores de risco para a progressão da DRC e de doença cardiovascular (DCV) em DRC, assim como estratégias terapêuticas. As estratégias para retardar a progressão da DRC e reduzir o risco cardiovascular incluem: medidas nutricionais, mudança no estilo de vida, terapêuticas para o controlo da pressão arterial, da glicemia e para reduzir a albuminúria.

As intervenções-chave incluem controlo da pressão arterial, bloqueio do sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou ARA; controlo da glicemia em diabéticos e redução da proteinúria, com as diferentes opções terapêuticas apropriadas para a DRC.

O controlo da pressão arterial é provavelmente a intervenção mais eficaz para retardar a progressão da DRC. Os IECA e os ARA, além de controlar a pressão arterial, prevenir danos da HTA em órgãos-alvo e reduzir a mortalidade na insuficiência cardíaca, também podem reduzir a proteinúria e retardar a progressão da DRC, pelo que são recomendados como terapêuticas anti-hipertensivas de primeira linha em DRC, pelas diretrizes internacionais de hipertensão, diabetes e doença renal.

Por outro lado, os hipoglicemiantes como os inibidores do co-transportador de sódio-glicose-2 (SGLT2i) cada vez mais são reconhecidos pela sua eficácia em retardar a progressão da doença renal em DM tipo II, mesmo em não diabéticos.

De acordo a literatura mais recente com estudos controlados e aleatorizados, pode dizer-se que as alternativas para reduzir o risco de progressão para DRC em doentes diabéticos com albuminúria, incluem: os inibidores do sistema renina-angiotensina (ARA), SGLT2i, e o antagonista do recetor mineralocorticoide seletivo não esteroide, a finerenona.

Adequação das apresentações à posologia: aplicando as regras previstas na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro, as embalagens propostas para avaliação prévia cumprem a adequação aos possíveis esquemas terapêuticos, não se prevendo desperdícios.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

Tabela 1: População, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
<i>Doentes adultos com doença renal crónica</i>	Empagliflozina + terapêutica padrão otimizada*	Dapagliflozina + terapêutica padrão otimizada* Terapêutica padrão otimizada*

*inclui tratamento das comorbilidades existentes (hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, dislipidémia, etc) e intervenções não farmacológicas, como restrições dietéticas (moderar a ingestão de proteínas e sódio). Nos doentes hipertensos o tratamento inclui antihipertensores (qualquer classe de antihipertensores, especialmente IECA ou ARA).

Termos de comparação

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	A dose recomendada na doença renal crónica é de 10 mg de empagliflozina, uma vez ao dia, por via oral.
	Medicamento comparador	Dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia, por via oral. Antihipertensores (especialmente IECA ou ARA) - posologias de acordo com RCM
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 (medida de resultados) 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: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Progressão para a falência renal	9	Crítica
Qualidade de vida	9	Crítica
Hospitalização	6	Importante
Deterioração da função renal	5	Importante
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítica
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	8	Crítico
Eventos adversos graves	7	Crítico
Eventos adversos	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu o estudo EMPA-KIDNEY, multicêntrico, aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação, que comparou empagliflozina mais terapêutica padrão otimizada vs. placebo, para avaliar o efeito do tratamento na progressão da doença renal e cardiovascular, e o perfil de segurança do medicamento, em doentes com DRC com risco de progressão.

Adicionalmente, submeteu uma revisão sistemática da literatura (RSL) para identificar dados de ensaios clínicos aleatorizados que reportassem dados de eficácia e segurança no tratamento de doentes com DRC ou nefropatia diabética (ND) sob empagliflozina relativamente à dapagliflozina. A evidência identificada foi avaliada para determinar a viabilidade de comparar indiretamente a eficácia dos

inibidores do SGLT2 entre si, nomeadamente empagliflozina, dapagliflozina e canagliflozina, bem como em relação a placebo e a outras classes de medicamentos para o tratamento de doentes com DRC/ND, através de uma meta-análise em rede (NMA).

Estudo EMPA-KIDNEY (NCT03594110)³

Trata-se de um ensaio clínico, multicêntrico, aleatorizado e controlado por placebo, de fase 3, realizado em 241 centros de oito países, incluindo 6.609 doentes adultos com TFGe de >20 a <45 mL/min por 1,73 m², ou de >45 a <90 mL/min por 1,73 m² com uma razão albumina:creatinina urinária (RACu) de 200 mg/g ou superior, na triagem. Os participantes do estudo foram randomizados na proporção de 1:1 para receber 10 mg de empagliflozina por via oral, uma vez ao dia, ou placebo correspondente, ambos em associação com terapêutica padrão otimizada.

Desenho de estudo

O ensaio teve uma fase escalonamento da dose e uma fase de expansão.

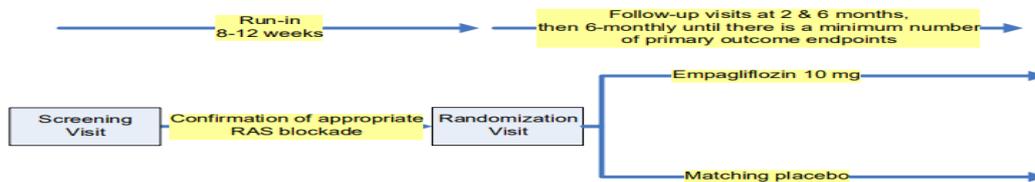


Figura 1. Desenho do estudo EMPA-KIDNEY (NCT03594110)

Fonte: Extraído de referência 3

Critérios de inclusão e exclusão

Os principais critérios de inclusão foram: Adultos ≥ 18 anos de idade, desde que um investigador local considerasse que eles não necessitavam de um inibidor de SGLT-2 nem que tal tratamento fosse inadequado. Foi requisito que os participantes recebessem um inibidor do sistema renina-angiotensina, a menos que tal tratamento não fosse tolerado ou não fosse indicado (conforme avaliação de um investigador local). Foram incluídos doentes com ou sem DM, embora tenha sido pré-especificado que o ensaio deveria recrutar pelo menos um terço de cada grupo de doentes. Os participantes tinham diagnóstico de DRC e apresentavam risco de progressão da doença renal. Este critério foi estabelecido

com base aos resultados laboratoriais locais de amostras colhidas ≥ 3 meses antes e no momento da visita de triagem, sendo definido como uma TFGe ≥ 20 , mas < 45 mL/min/1,73m² (independente da albuminúria), ou uma TFGe ≥ 45 , mas < 90 mL/min/1,73 m² com RACu ≥ 200 mg/g.

Os critérios de exclusão do estudo incluíam: Doentes a receber SGLT2 ou inibidor do SGLT-1/2b; com diabetes *mellitus* tipo 2 e doença CV aterosclerótica prévia com TFGe > 60 ml/min/1,73m² no rastreio; a receber tratamento combinado de IECA e ARA (ou inibidor direto da renina combinado com IECA ou ARA); em diálise de manutenção, transplante renal funcional ou transplante programado de dador vivo; doença renal policística; cetoacidose nos últimos 5 anos; diabetes *mellitus* tipo 1; cirurgia bariátrica prévia ou programada; hipotensão sintomática ou pressão arterial sistólica 180 mmHg no rastreio; ALT ou AST $> 3x$ superior ao limite normal no rastreio.

Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento

A aleatorização para os grupos empagliflozina ou placebo ocorreu na proporção de 1:1, através de sistema computadorizado, e seguiu um algoritmo de minimização para melhorar o equilíbrio entre grupos de tratamento em relação às seguintes variáveis: região, idade, sexo, diabetes (sim vs. não), TFGe no basal (< 30 , 30 a 45, ≥ 45 mL/min/1,73m²) e RACu no basal (< 30 , 30 a 300, > 300 mg/g) e resultados da avaliação local durante triagem.

O ensaio decorreu em dupla ocultação.

Procedimentos

O estudo incluiu: um período de "run-in" de 8 a 12 semanas durante o qual os doentes potencialmente elegíveis receberam placebo em ocultação. Este período permitiu garantir que apenas os doentes com probabilidade de continuar a tomar o tratamento do estudo por um longo período seriam aleatorizados; uma visita de aleatorização, após a qual os doentes elegíveis receberam empagliflozina 10 mg ou placebo diariamente, tendo sido divididos na proporção de 1:1 utilizando um algoritmo de aleatorização com base nas seguintes variáveis: idade, género, antecedentes de diabetes e valores de TFGe/RACu recolhidos durante a visita de rastreio; visitas de acompanhamento aos 2 e 6 meses e, em seguida, visitas semestrais até ao final do ensaio.

Tabela 4. Procedimentos no estudo EMPA-KIDNEY (NCT03594110)

Task	Activity	Registration	Screening	Randomisation			In-trial follow-up		
			- 12 to -8 weeks	0 months	2 months	6 months	6 monthly visits	Final visit**	
Demographics	Record contact details	X	check	check	check	check	check	check	
Medical history & eligibility assessment	Relevant medical history (incl. inclusion criteria & an dose of RAS inhibitor)		X	X					
	Exclusion criteria (incl. relevant non-study medication)		X	X					
	Other information (smoking, alcohol)			X					
	Use of non-study medication		X	X	X	X	X	X	
Consent	Obtain consent		X						
	Confirm consent			X					
Safety & outcomes reporting	Adverse events (incl. Suspected Serious Adverse Reactions)			X	X	X	X	X	
	Self-reported compliance			X	X	X	X	X	
	Reasons for stopping study treatment (incl. SAEs, non-serious adverse events, other reasons)			X	X	X	X	X	
	Remote follow-up using routine data sources and/or participant surveys*				(X)*	(X)*	(X)*	(X)*	
	Quality of life (by EQ5D-5L)			X			18 month only	X	
Physical measurements	Blood pressure		X	X	X	X	X	X	
	Height			X					
	Weight			X	X	X	X	X	
	Hip & waist circumference			X			18 month only	X	
Local laboratory assessments	Creatinine and liver function tests (transaminases and bilirubin)		X	X	X	X	X	X**	
	Potassium			X	X	X	X	X	
	Haematocrit, haemoglobin			X (all)			18 month only (if about a 20% subse	X	
	Sodium, corrected calcium, phosphate (in about a 20% subset)						18 month only		
	Urinary albumin and creatinine		X						
Central sample collection	Pregnancy test***		X	X	X	X	X	X	
	Blood samples for central analysis of creatinine & storage****			X	X	X	X	X	
	Urine for central analysis of albumin & creatinine, and storage			X	X		18 month only	X	
Randomization & study treatment handling	Issue placebo		X						
	Randomize eligible & willing participants			X					
	Issue randomized treatment (empagliflozin 10 mg or placebo; 210 day supply)			X		X	X		
	Retrieve unused treatment			X		X	X	X	
Appointment management & advice	Create appointment		X	X	X	X	X	X	
	Provide advice		X	X	X	X	X	X	

* Remote follow-up may be used for some participants who are unwilling or unable to attend study visits, and for all surviving participants for several years after the final visit;
 ** Additional local blood creatinine and urine albumin:creatinine ratio measurement 4 weeks after final follow-up (~20% subset). Final follow-up timing is determined by the Steering Committee in response to numbers of events & DMC recommendations.

*** If pregnancy reasonably possible as indicated by participant's history (or if required by local regulation)

**** NT-pro BNP measured at 0 months and HbA1c measured at 0, 2, 18 months and final visit.

Fonte: Extraído de referência 3

Medidas de resultado

A medida de resultado primária foi o tempo até à primeira ocorrência de qualquer dos componentes de um evento composto de: progressão da doença renal (doença renal em estadio terminal definida como o início da diálise de manutenção ou realizar um transplante renal, declínio sustentado da TFGe para valores <10 mL/min/1,73m², morte renal ou declínio sustentado ≥40% na TFGe desde a randomização) ou morte cardiovascular.

A DRC em estadio terminal foi definida como o início da diálise de manutenção ou realizar um transplante renal

O termo 'sustentado' significa: (a) Medido em duas visitas consecutivas do estudo (com pelo menos 30 dias de intervalo); ou (b) Medido na última visita agendada de acompanhamento do estudo ou na última visita agendada antes da morte (ou retirada de consentimento ou perda de acompanhamento).

As medidas de resultado secundárias foram: Tempo até a primeira hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular; Tempo até ocorrências de hospitalização por todas as causas (primeira e recorrente combinadas); Tempo até a morte por qualquer causa; Tempo para progressão da doença renal; Tempo até morte cardiovascular; Tempo até morte cardiovascular ou doença renal em estadio terminal (DRCT).

Análise estatística

Foi calculado que um tamanho amostral de pelo menos 1070 participantes, com atingimento do resultado primário, permitiria detetar 18% de redução relativa do risco com 90% de poder estatístico.

Com base no número de eventos do *outcome* primário no momento da análise interina (624 eventos), as duas condições pré-especificadas para recomendar a finalização precoce foram: taxa de risco $< 0,778$ para o *outcome* primário e o *outcome* secundário de DRCT ou morte por causas cardiovasculares, respetivamente, com valores de $p < 0,0017$ e $p < 0,05$.

Para os resultados de tempo até o evento, foi aplicada a análise de sobrevivência para avaliar o tempo até o primeiro evento durante todo o período de estudo (estimativas de Kaplan-Meier). Para cada resultado categórico, a regressão de riscos proporcionais de Cox ajustada para as variáveis prognósticas usadas no algoritmo de minimização (idade, sexo, diabetes prévio, TFG_e, RACu e região) foram utilizadas para estimar a taxa de risco, comparando o grupo empagliflozina com o grupo placebo (intervalo de confiança (IC) de 95%).

Todas as análises foram realizadas de acordo com o princípio da intenção de tratar e incluíram dados de todos os doentes aleatorizados, incluindo dados colhidos desde o momento da análise interina formal até as visitas finais de acompanhamento.

Os principais resultados secundários foram pré-especificados para serem ajustados para múltiplos testes com o uso do procedimento *step-up* de Hochberg, com uma taxa de erro familiar de 0,029. Foi utilizado um modelo semi-paramétrico de fragilidade para a análise do resultado da primeira hospitalização e subsequentes, por qualquer causa. Para os resultados terciários e exploratórios baseados na taxa anual de alteração na TFGe, os efeitos do tratamento com empagliflozina foram analisados com o uso de modelos de parâmetros compartilhados.

A utilização do procedimento *Hochberg* para testar os principais parâmetros secundários foi considerada aceitável.

Resultados

Fluxo de doentes

O estudo foi conduzido entre fevereiro de 2019 e abril 2021, em centros de 8 países América do Norte (27,9%), Europa (40,7%) e Ásia 831,4%). Um total de 8.544 potenciais participantes compareceram a uma visita de rastreio; 8184 (95,8%) entraram na fase de pré-aleatorização e 6.609 foram submetidos à aleatorização. A 7 de Março de 2022, e na sequência de uma avaliação intercalar dos resultados, o Comité de Avaliação Independente do EMPA-KIDNEY recomendou a interrupção precoce do ensaio, por evidência de benefício clínico.

Dos 6.609 participantes randomizados, 6.568 (99,4%) completaram o estudo, incluindo 315 que morreram. Desses 6.609 participantes tratados com a medicação do estudo, 1.603 descontinuaram prematuramente o tratamento (24,3%, incluindo doentes que morreram). O motivo mais comum, para descontinuação, foi por eventos adversos (7,3%) ou por razão desconhecida (9,6%; incluindo os doentes que interromperam o tratamento mais de 24h antes do final da visita de seguimento). Os desvios ao protocolo, importantes, foram similares entre braços de tratamento (1,3%).

Tabela 5. Fluxo de doentes no estudo EMPA-KIDNEY (NCT03594110)

	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)	Total N (%)
Screened			8266
Randomised	3305 (100.0)	3304 (100.0)	6609 (100.0)
Completed trial or died ¹	3287 (99.5)	3281 (99.3)	6568 (99.4)
Died	167 (5.1)	148 (4.5)	315 (4.8)
Prematurely discontinued trial	18 (0.5)	23 (0.7)	41 (0.6)
Lost to follow-up ²	9 (0.3)	9 (0.3)	18 (0.3)
Consent withdrawn	9 (0.3)	14 (0.4)	23 (0.3)
Treated	3305 (100.0)	3304 (100.0)	6609 (100.0)
Completed treatment	2457 (74.3)	2549 (77.1)	5006 (75.7)
Prematurely discontinued study medication	848 (25.7)	755 (22.9)	1603 (24.3)
Study drug stopped, reason missing ³	337 (10.2)	295 (8.9)	632 (9.6)
Adverse event	248 (7.5)	236 (7.1)	484 (7.3)
Serious fatal events	129 (3.9)	120 (3.6)	249 (3.8)
Non-fatal events	119 (3.6)	116 (3.5)	235 (3.6)
Other reason	263 (8.0)	224 (6.8)	487 (7.4)
Participant wishes	89 (2.7)	68 (2.1)	157 (2.4)
Doctor advice	38 (1.1)	40 (1.2)	78 (1.2)
Participant concerned about study treatment	23 (0.7)	28 (0.8)	51 (0.8)
Contraindicated drug started	32 (1.0)	18 (0.5)	50 (0.8)
Cannot attend clinic because moving out of the area	15 (0.5)	9 (0.3)	24 (0.4)
Cannot attend clinic because of personal problems	8 (0.2)	16 (0.5)	24 (0.4)
Other ⁴	58 (1.8)	45 (1.4)	103 (1.6)

¹ Defined as all participants with a primary event or follow-up for the primary endpoint until study end/death.

² Other participants with incomplete follow-up for the primary endpoint.

³ Participants who recorded a treatment stop date >1 day prior to the final follow-up visit were considered as early treatment discontinuations.

⁴ Other reasons included any category with a frequency <20 participants in total.

Fonte: Extraído de referência 3

Características basais dos doentes

A população aleatorizada era caucasiana (58%), asiática (36%) e afrodescendente (4%). A maioria da população selecionada não tinha história de DCV (73%). No momento da aleatorização, a média de idade dos doentes era de 63,8 anos e 33,2% dos doentes eram mulheres.

Tabela 6. Características demográficas, no basal, dos doentes no estudo EMPA-KIDNEY (NCT03594110)

	Placebo	Empa 10 mg	Total
Number of participants, N (%)	3305 (100.0)	3304 (100.0)	6609 (100.0)
Sex, N (%)			
Male	2210 (66.9)	2207 (66.8)	4417 (66.8)
Female	1095 (33.1)	1097 (33.2)	2192 (33.2)
Race (summary), N (%)			
White	1920 (58.1)	1939 (58.7)	3859 (58.4)
Asian	1199 (36.3)	1194 (36.1)	2393 (36.2)
Black or African American	134 (4.1)	128 (3.9)	262 (4.0)
Other including mixed race	52 (1.6)	43 (1.3)	95 (1.4)
Ethnicity ¹ , N (%)			
Not Hispanic/Latino	723 (21.9)	708 (21.4)	1431 (21.7)
Hispanic/Latino	119 (3.6)	103 (3.1)	222 (3.4)
Region, N (%)			
North America	873 (26.4)	844 (25.5)	1717 (26.0)
Europe	1304 (39.5)	1344 (40.7)	2648 (40.1)
Japan	308 (9.3)	304 (9.2)	612 (9.3)
Other Asia	820 (24.8)	812 (24.6)	1632 (24.7)
Age [years], mean (SD)	63.3 (13.9)	63.4 (13.9)	63.3 (13.9)
<65, N (%)	1501 (45.4)	1501 (45.4)	3002 (45.4)
<50	580 (17.5)	561 (17.0)	1141 (17.3)
50 to <65	921 (27.9)	940 (28.5)	1861 (28.2)
≥65, N (%)	1804 (54.6)	1803 (54.6)	3607 (54.6)
65 to <75	1044 (31.6)	1045 (31.6)	2089 (31.6)
≥75	760 (23.0)	758 (22.9)	1518 (23.0)
Smoking status [N (%)]			
Smokes regularly	354 (10.7)	326 (9.9)	680 (10.3)
No longer smokes regularly	1131 (34.2)	1138 (34.4)	2269 (34.3)
No	1820 (55.1)	1839 (55.7)	3659 (55.4)
Alcohol status [N, (%)]			
Drinks regularly	647 (19.6)	621 (18.8)	1268 (19.2)
No longer drinks regularly	675 (20.4)	731 (22.1)	1406 (21.3)
No	1983 (60.0)	1951 (59.0)	3934 (59.5)

¹Ethnicity was recorded only for sites in the US or Canada.

Participants with information missing are not shown; see source table for the data

Fonte: Extraído de referência 3

Dos 6.609 participantes aleatorizados, 54% não tinham história prévia de DM no momento do recrutamento, 78% tinham TFG <45 mL/min/1,73 m² e 48% tinham RACu <300 mg/g. A TFGe média na admissão do estudo foi de 37,5 mL/min/1,73 m² (SD 14,8), incluindo 5.185 (78%) com uma TFGe <45 mL/min/1,73 m² e 34,5% < 30 ml/min/1,73 m². A RACu mediana foi de 412 mg/g, com RACu <300 mg/g em 3194 (48%). As causas de doença renal incluíram doença renal diabética [n=2.057 (31%)], doença glomerular [n=1.669 (25%)], doença hipertensiva/renovascular [n=1.445 (22%)], outras [n=808 (12%)] e causas desconhecidas [n=630 (10%)].

A terapêutica concomitante foi similar entre braços de tratamento, com 85,2% dos participantes sob terapêutica com ARA.

Tabela 7. Características clínicas, no basal, dos doentes no estudo EMPA-KIDNEY (NCT03594110)

	Placebo	Empa 10 mg	Total
Number of participants, N (%)	3305 (100.0)	3304 (100.0)	6609 (100.0)
eGFR [mL/min/1.73 m ²], mean (SD)	37.26 (14.42)	37.37 (14.48)	37.32 (14.45)
<30, N (%)	1151 (34.8)	1131 (34.2)	2282 (34.5)
≥30 to <45, N (%)	1461 (44.2)	1467 (44.4)	2928 (44.3)
≥45 to <60, N (%)	442 (13.4)	446 (13.5)	888 (13.4)
≥60, N (%)	251 (7.6)	260 (7.9)	511 (7.7)
UACR [mg/g], median (Q1, Q3)	327.26 (53.54, 1073.96)	330.58 (46.29, 1061.34)	329.35 (48.53, 1068.93)
Normal (<30), N (%)	663 (20.1)	665 (20.1)	1328 (20.1)
Microalbuminuria (≥30 to ≤300), N (%)	937 (28.4)	927 (28.1)	1864 (28.2)
Macroalbuminuria (>300), N (%)	1705 (51.6)	1712 (51.8)	3417 (51.7)
KDIGO risk category, N (%)			
Low risk	2 (0.1)	2 (0.1)	4 (0.1)
Moderately increased risk	115 (3.5)	140 (4.2)	255 (3.9)
High risk	716 (21.7)	697 (21.1)	1413 (21.4)
Very high risk	2472 (74.8)	2465 (74.6)	4937 (74.7)
NT-proBNP [pg/mL], median (Q1, Q3)	158.5 (67.7, 417.4)	162.0 (70.0, 421.2)	160.3 (69.0, 419.1)
<110, N (%)	1265 (38.3)	1245 (37.7)	2510 (38.0)
≥110 to <330, N (%)	1028 (31.1)	1033 (31.3)	2061 (31.2)
≥330, N (%)	980 (29.7)	996 (30.1)	1976 (29.9)
HbA1c [mmol/mol], mean (SD)	45.0 (13.7)	45.0 (13.5)	45.0 (13.6)
<39, N (%)	1353 (40.9)	1329 (40.2)	2682 (40.6)
≥39 to <48, N (%)	897 (27.1)	940 (28.5)	1837 (27.8)
≥48, N (%)	999 (30.2)	977 (29.6)	1976 (29.9)
Haematocrit [%], mean (SD)	39.1 (5.1)	39.1 (5.1)	39.1 (5.1)
<37, N (%)	911 (27.6)	907 (27.5)	1818 (27.5)
≥37 to <41, N (%)	943 (28.5)	948 (28.7)	1891 (28.6)
≥41, N (%)	1124 (34.0)	1127 (34.1)	2251 (34.1)
Number of participants, N (%)	3305 (100.0)	3304 (100.0)	6609 (100.0)
SBP [mmHg], mean (SD)	136.7 (18.4)	136.4 (18.1)	136.5 (18.3)
<130, N (%)	1208 (36.6)	1190 (36.0)	2398 (36.3)
≥130 to <145, N (%)	1063 (32.2)	1126 (34.1)	2189 (33.1)
≥145, N (%)	1034 (31.3)	988 (29.9)	2022 (30.6)
DBP [mmHg], mean (SD)	78.1 (11.9)	78.1 (11.7)	78.1 (11.8)
<75, N (%)	1286 (38.9)	1294 (39.2)	2580 (39.0)
≥75 to <85, N (%)	1033 (31.3)	1019 (30.8)	2052 (31.0)
≥85, N (%)	986 (29.8)	991 (30.0)	1977 (29.9)
BMI [kg/m ²], mean (SD)	29.8 (6.8)	29.7 (6.7)	29.7 (6.8)
<25, N (%)	821 (24.8)	798 (24.2)	1619 (24.5)
≥25 to <30, N (%)	1140 (34.5)	1157 (35.0)	2297 (34.8)
≥30, N (%)	1337 (40.5)	1340 (40.6)	2677 (40.5)
Waist circumference [cm], mean (SD)	102.7 (17.1)	102.8 (17.3)	102.7 (17.2)
Hip circumference [cm], mean (SD)	107.2 (14.9)	107.3 (14.8)	107.3 (14.8)
Baseline diabetes status ¹ , N (%)			
Non-diabetic	1790 (54.2)	1779 (53.8)	3569 (54.0)
Diabetic	1515 (45.8)	1525 (46.2)	3040 (46.0)
Type 1 DM	34 (1.0)	34 (1.0)	68 (1.0)
Type 2 DM	1466 (44.4)	1470 (44.5)	2936 (44.4)
Other/Unknown	15 (0.5)	21 (0.6)	36 (0.5)
Time since DM diagnosis [years], N (%)			
≤1	38 (1.1)	39 (1.2)	77 (1.2)
>1 to <5	138 (4.2)	148 (4.5)	286 (4.3)
≥5 to 10	250 (7.6)	253 (7.7)	503 (7.6)
>10	1046 (31.6)	1035 (31.3)	2081 (31.5)
Primary cause of kidney disease, N (%)			
Diabetic	1025 (31.0)	1032 (31.2)	2057 (31.1)
Glomerular	816 (24.7)	853 (25.8)	1669 (25.3)
Hypertensive/renovascular	739 (22.4)	706 (21.4)	1445 (21.9)
Other/unknown	725 (21.9)	713 (21.6)	1438 (21.8)
Prior CV disease ² , N (%)	904 (27.4)	861 (26.1)	1765 (26.7)
Myocardial infarction	351 (10.6)	351 (10.6)	702 (10.6)
Heart failure	334 (10.1)	324 (9.8)	658 (10.0)
Peripheral arterial disease	226 (6.8)	244 (7.4)	470 (7.1)
Stroke	215 (6.5)	190 (5.8)	405 (6.1)
Transient ischaemic attack	180 (5.4)	152 (4.6)	332 (5.0)

All baseline laboratory parameters were assessed centrally, with the exception of locally assessed haematocrit. Local data were used for eGFR and UACR if central baseline data missing.

KDIGO = Kidney Disease Improving Global Outcomes (risk category from 2020 guideline); [P20-09106]

¹ Baseline diabetes status defined as participant-reported history, diabetes-related AE, use of glucose-lowering medication or baseline HbA1c ≥48 mmol/mol. If type of diabetes was missing from participant-reported history or the instance of diabetes was not from participant-reported history, it was assumed to be type 2 diabetes.

² Baseline disease considered present if observed in participant-reported history or as an AE during the run-in period.

Participants with information missing are not shown; see source table for the full data.

Tabela 8. Terapêutica concomitante, no basal, dos doentes no estudo EMPA-KIDNEY (NCT03594110)

	Placebo	Empa 10 mg	Total
Number of participants	3305 (100.0)	3304 (100.0)	6609 (100.0)
RAS-inhibitors, N (%)	2797 (84.6)	2831 (85.7)	5628 (85.2)
Diuretics, N (%)	1453 (44.0)	1362 (41.2)	2815 (42.6)
Beta-blockers, N (%)	1365 (41.3)	1396 (42.3)	2761 (41.8)
Drugs used in diabetes, N (%)	1344 (40.7)	1351 (40.9)	2695 (40.8)

RAS-inhibitors defined according to the WHO-DD SDGs of ACEIs, ARBs and renin inhibitors and BICDQ ARNIs.

Beta-blockers, diuretics and drugs used in diabetes defined according to the user-defined 'Drugsman' coding dictionary.

Fonte: Extraído de referência 3

Eficácia

A análise interina foi realizada ao serem atingidos 624 resultados primários (58% de 1070), considerando-se alcançados os critérios de interrupção predefinidos. A decisão final de suspensão do ensaio foi decidida a 09 de março de 2022.

O primeiro seguimento final foi a 01 de abril de 2022 e o último a 05 de julho de 2022. O seguimento foi concluído com uma média de 2 anos. Cerca de 6.552 participantes (99,1%) estavam vivos e completaram a evolução final, ou faleceram durante o seguimento. Aos 12 meses de evolução (o ponto médio aproximado), 2.909 (89,6%) do grupo empagliflozina e 2.924 (90,3%) do grupo placebo relataram ter tomado a maior parte (>80%) do tratamento. No ponto final de seguimento, 557 (16,9%) participantes descontinuaram o tratamento com empagliflozina e 640 (19,4%) dos que receberam placebo.

Progressão para a falência renal ou morte cardiovascular

Durante uma média de 2 anos de evolução, a progressão da doença renal ou morte por causas cardiovasculares ocorreu em 432 de 3.304 doentes (13,1%) no grupo de empagliflozina e em 558 de 3.305 doentes (16,9%) no grupo placebo, correspondendo a uma redução de 28% no grupo empagliflozina (razão de riscos (HR) 0,72; IC95% 0,64 a 0,82; $p < 0,0001$).

A separação da incidência cumulativa estimada de progressão da doença renal ou morte cardiovascular, entre a empagliflozina e placebo, aconteceu aproximadamente um ano após a aleatorização e manteve-se ao longo do tempo.

Foi realizada uma análise exploratória por ano, desde a aleatorização, para avaliar o efeito do tratamento ao longo do tempo; os resultados foram consistentes, razão de riscos (HR) 0,73; (IC95% 0,57 a 0,94) no primeiro ano, HR 0,68; (IC95% 0,57 a 0,82) no segundo ano e HR 0,77; (IC95% 0,61 a 0,98) depois, ($p=0,7241$).

Os resultados para a medida de resultado primária foram consistentes ($p>0,05$) em todos os subgrupos de interesse: estado basal de diabetes e de TFGe, com o limite superior do IC de 95% para HR, para cada subgrupo, <1 . Houve uma tendência de aumento do efeito do tratamento em participantes com níveis mais elevados de RACu no início do estudo ($p=0,0174$).

Em relação aos componentes do evento primário, observou-se declínio sustentado $\geq 40\%$ da TFGe desde a aleatorização, em 293 (8,9%) dos doentes no grupo empagliflozina e em 373 (11,3%) doentes no grupo placebo, HR 0,70; IC95% 0,61 a 0,81, $p<0,0001$; falência renal em 157 (4,8%) dos doentes no grupo empagliflozina e em 221 (6,7%) doentes no grupo placebo, HR 0,69; IC95% 0,56 a 0,84, $p=0,0003$; a morte cardiovascular ocorreu em 59 (1,8%) dos doentes no grupo empagliflozina e em 69 (2,1%) doentes no grupo placebo, HR 0,84; IC95% 0,69 a 1,19, $p=0,3366$. Assim, os resultados do efeito do tratamento no evento composto primário, parecem ser sobretudo influenciados pelo efeito na progressão da doença renal crónica.

Relativamente a redução no risco de morte por qualquer causa (HR 0,87; IC97,10% 0,70 a 1,08, $p=0,2137$), hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular (HR 0,84; IC98,55% 0,63 a 1,13, $p=0,1530$), empagliflozina não demonstrou uma redução estatisticamente significativa face a placebo.

Tabela 9. Tempo até ao primeiro evento de progressão da doença renal ou morte por causa cardiovascular

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed participants, N (%)	3305 (100.0)	3304 (100.0)
Participants with event, N (%)	558 (16.9)	432 (13.1)
Kidney disease progression as the first event ¹	504 (15.2)	384 (11.6)
ESKD only	63 (1.9)	47 (1.4)
eGFR reduction <10 mL/min/1.73 m ² and ≥40%	67 (2.0)	43 (1.3)
eGFR reduction to <10 mL/min/1.73 m ² only	1 (<0.1)	1 (<0.1)
eGFR reduction ≥40% only	373 (11.3)	293 (8.9)
CV death as the first event	54 (1.6)	48 (1.5)
Incidence rate per 100 years at risk (95% CI)	8.96 (8.23, 9.72)	6.85 (6.22, 7.51)
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		0.72 (0.64, 0.82)
(99.83% CI) ²		(0.59, 0.89)
p-value		<0.0001

Cox regression model included factors age, sex, baseline diabetes status, local screening eGFR, local screening UACR, region and treatment.

¹ Where there were multiple components contributing to the endpoint these occurred on the same day.

² 99.83% CI, corresponding to a 2-sided significance level of <0.0017 required to claim superiority.

Fonte: Extraído de referência 3

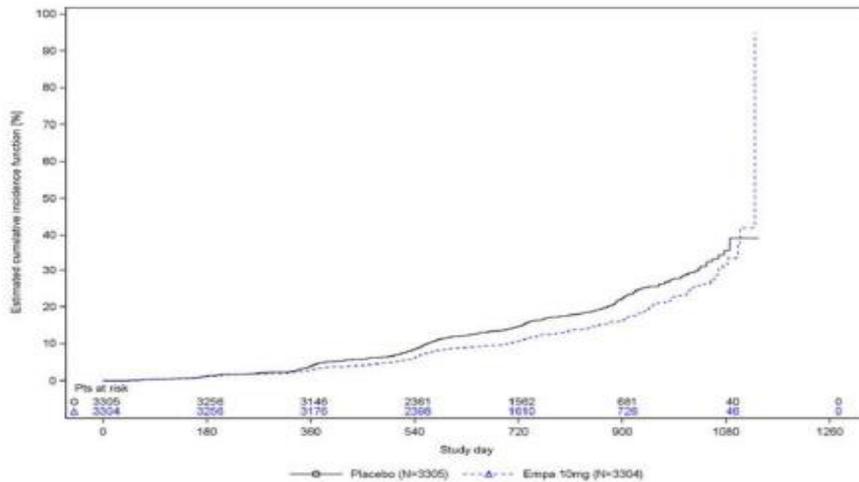


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para progressão da DRC ou morte de causa CV

Fonte: Extraído de referência 3

Os resultados foram consistentes entre os doentes com ou sem diabetes e entre os subgrupos definidos de acordo com os intervalos de TFGe e RACu (Figura 3).

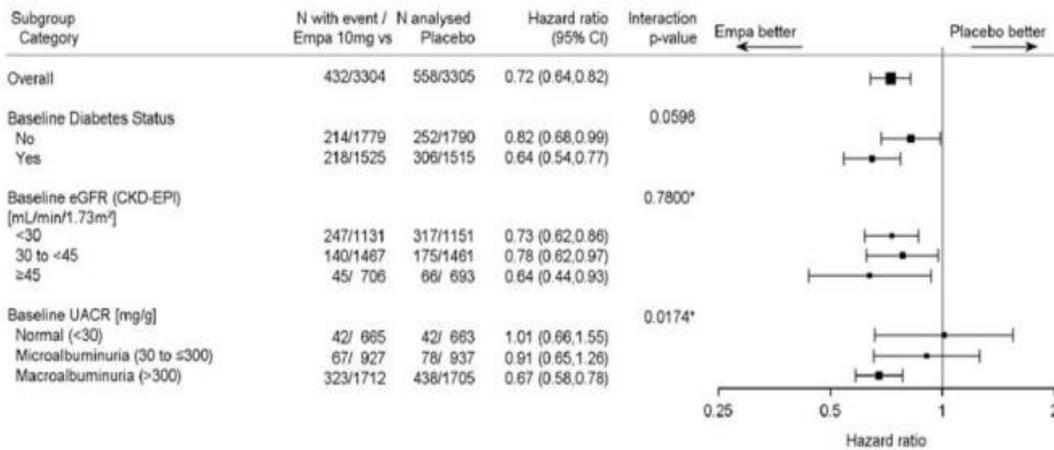


Figura 3. Gráfico de forest-plot para progressão da DRC ou morte CV, análise de subgrupos (com ou sem diabetes, de acordo com os intervalos de TFGe e UACR).

Fonte: Extraído de referência

Qualidade de vida

A qualidade de vida dos participantes do estudo EMPA-KIDNEY foi avaliada através da pontuação obtida no questionário *EuroQol 5 dimensions 5 levels* (EQ-5D-5L) ao longo do tempo, não se tendo verificado diferenças relevantes entre os dois braços de tratamento (Figura 4).

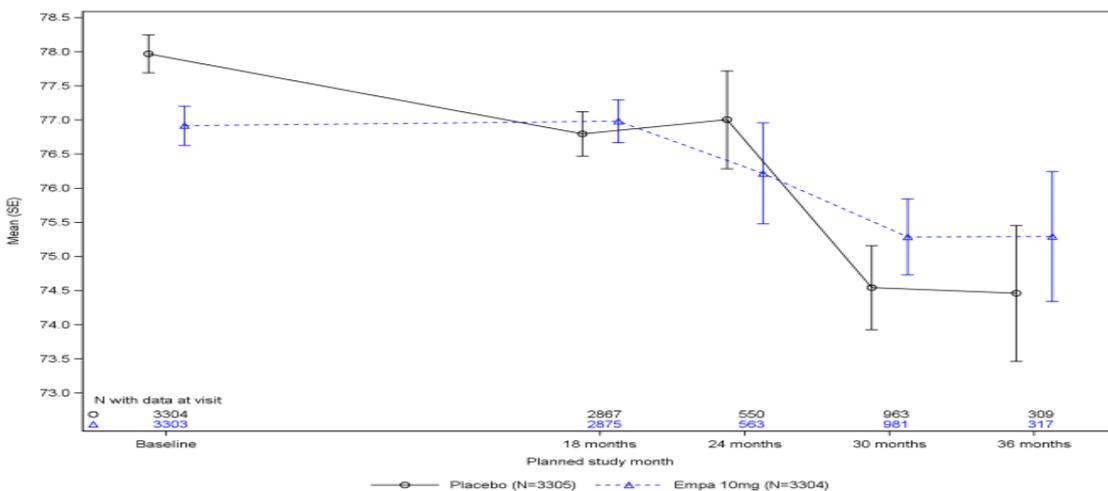


Figure 15.2.4.11: 1 Mean (SE) of EQ-VAS over time - RS (OC-AD)
Data collected at baseline, 18 month and final follow-up visits.

Figura 4. Pontuação média obtida no questionário EQ-5D ao longo do tempo em ambos os braços de tratamento

Fonte: Extraído de referência 3

Deterioração da função renal

Verificou-se uma taxa de diminuição anual da TFGe mais acentuada no grupo placebo (Tabela 10), assim como nos principais subgrupos de doentes analisados (Figura 5). A progressão da doença renal ocorreu numa menor proporção de doentes no grupo empagliflozina (n=384, 11,6%) comparativamente ao grupo placebo (n=504, 15,2%), HR 0,71; IC95% 0,62 a 0,81).

Tabela 10. Tempo até primeira ocorrência de progressão da DRC

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed participants, N (%)	3305 (100.0)	3304 (100.0)
Participants with event, N (%)	504 (15.2)	384 (11.6)
Incidence rate per 100 years at risk (95% CI)	8.09 (7.40, 8.81)	6.09 (5.50, 6.72)
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		0.71 (0.62, 0.81)
p-value		<0.0001

Cox regression model included factors age, sex, baseline diabetes status, local screening eGFR, local screening UACR, region and treatment.

Fonte: Extraído de referência 3

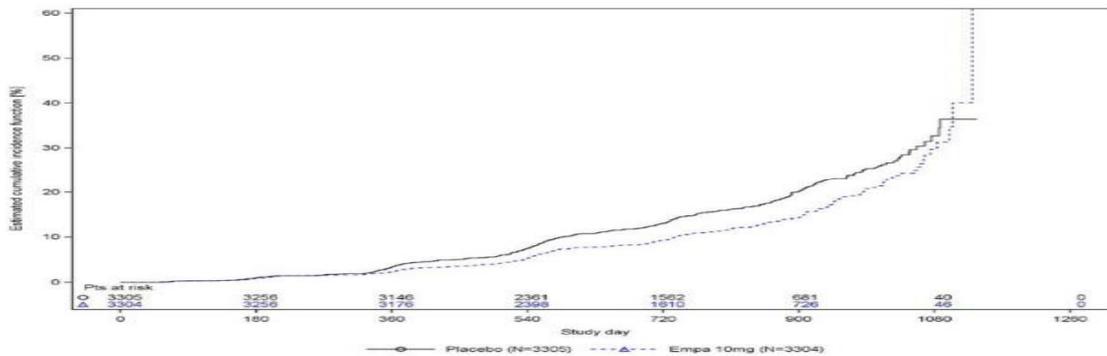


Figura 5. Curvas da incidência para tempo até primeira ocorrência de progressão da DRC

Fonte: Extraído de referência 3

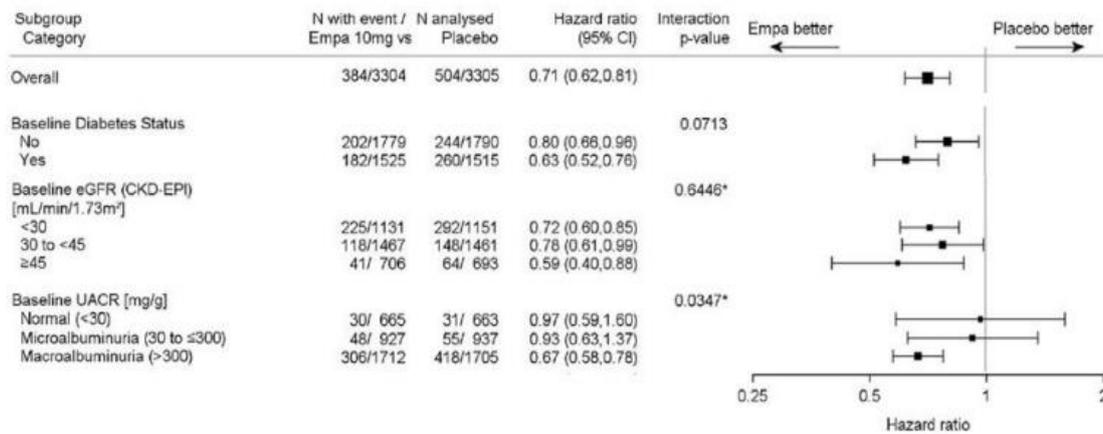


Figura 6. Progressão da DRC, análise de subgrupos (com ou sem diabetes, de acordo com os intervalos de TFGe e RACu)

Fonte: Extraído de referência 3

Hospitalização

O risco de hospitalizações por todas as causas foi significativamente reduzido no grupo em tratamento com empagliflozina *versus* placebo. A separação da incidência cumulativa estimada de hospitalizações por todas as causas iniciou-se logo após a aleatorização e foi mantida ao longo do tempo. Os resultados foram consistentes ($p > 0,05$) nos subgrupos principais, com o limite superior do IC de 95% para o HR, para cada subgrupo, < 1 . A taxa da primeira hospitalização e subsequentes, por qualquer causa, foi menor no grupo da empagliflozina do que no grupo placebo (24,8 vs. 29,2 hospitalizações por 100 doentes-ano; taxa de risco, 0,86; (IC95% 0,78 a 0,95; $p = 0,003$).

O número total de hospitalizações por qualquer causa (primeira e recorrentes) foi menor no grupo empagliflozina (1611 eventos) comparativamente ao grupo placebo (1895 eventos), com uma redução de risco de 14% para empagliflozina vs. placebo (HR 0,86; IC 99,03% 0,75 a 0,98, $p = 0,0025$).

Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação ao *outcome* composto de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares (que ocorreu em 4,0% no grupo empagliflozina e 4,6% no grupo placebo; HR 0,84; (IC95% 0,67 a 1,07; $p = 0,15$) ou morte por qualquer causa (em 4,5% e 5,1%, respetivamente; HR 0,87; (IC95% 0,70 a 1,08; $p = 0,21$).

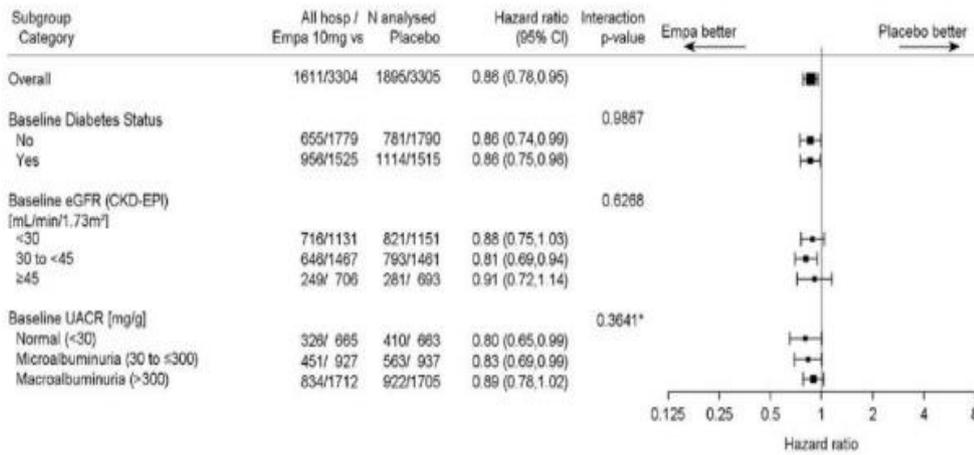


Figura 7. Hospitalização por qualquer causa – análise por subgrupos (estudo EMPA-KIDNEY)

Fonte: Extraído de referência 3

Segurança

A análise de segurança do estudo incluiu todos os doentes que receberam pelo menos uma dose do tratamento de estudo, 3.304 no braço de empagliflozina e 3.305 no braço do placebo.

Eventos adversos

Tanto no grupo empagliflozina como no grupo placebo, a frequência de doentes com eventos adversos (EA) reportados e EA não graves pré-especificados, foi semelhante. A frequência de doentes com EA associados ao tratamento, definidos pelo investigador, foi baixa.

Os EA relacionados ao tratamento, pelo investigador, ocorreram em 79 doentes (2,4%) no grupo empagliflozina e em 60 doentes (1,8%) no grupo placebo.

Tabela 11. Sumário dos eventos adversos e eventos adversos graves.

Category of AEs	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)
Number of participants	3305 (100.0)	3304 (100.0)
Participants with any prespecified non-serious AEs	1520 (46.0)	1447 (43.8)
Investigator-defined drug-related AEs	60 (1.8)	79 (2.4)
AEs leading to discontinuation of study medication	241 (7.3)	232 (7.0)
Participants with SAEs	1167 (35.3)	1088 (32.9)
Results in death ¹	93 (2.8)	88 (2.7)

SAEs and protocol prespecified non-serious AEs included.
¹ Only one reason for meeting the seriousness criterion could be selected. Not all fatal events had the "results in death" seriousness criterion selected. The total number of participants with fatal outcome was 126 for empagliflozin and 135 for placebo.

Fonte: Extraído de referência 3

Eventos adversos graves

As taxas de eventos adversos graves foram semelhantes nos dois grupos e ocorreram em 1088 (32,9%) doentes no grupo empagliflozina e em 1167 (35,3%) doentes no grupo placebo.

A cetoacidose ocorreu em seis doentes no grupo empagliflozina e em um doente no grupo placebo (0,09 e 0,02 eventos por 100 doentes-ano, respetivamente). As amputações de membros inferiores ocorreram em 28 doentes no grupo empagliflozina e em 19 doentes no grupo placebo (0,43 e 0,29 eventos por 100 doentes-ano, respetivamente). As incidências de infeção grave do trato urinário, hipercalcemia, lesão renal aguda, desidratação grave ou sintomática, lesão hepática e fratura óssea foram semelhantes nos dois grupos.

Descontinuação por eventos adversos

A frequência de participantes com EA reportados que levaram à descontinuação da medicação foi semelhante entre os grupos e ocorreu em 232 (7,0) doentes no grupo empagliflozina e em 241 (7,3%) doentes no grupo placebo.

Mortalidade relacionada com o tratamento

No que diz respeito a EA fatais, a frequência de doentes com EA fatais foi semelhante em ambos os grupos, 2,8% no grupo empagliflozina *versus* 2,7% no grupo placebo.

Evidência indireta

Foi apresentada uma revisão sistemática da literatura (RSL) para identificar dados de ensaios clínicos aleatorizados que reportassem dados de eficácia e segurança no tratamento de doentes com DRC ou nefropatia diabética (ND) sob empagliflozina relativamente à dapagliflozina. A evidência identificada foi avaliada para determinar a viabilidade de comparar indiretamente a eficácia dos inibidores do SGLT2 entre si, nomeadamente empagliflozina, dapagliflozina e canagliflozina, bem como em relação a placebo e a outras classes de medicamentos para o tratamento de doentes com DRC/ND, através de uma meta-análise em rede (NMA).

Revisão sistemática da literatura⁴ (RSL) e meta-análise em rede⁴

Revisão sistemática da literatura⁴

A pesquisa nas bases bibliográficas eletrónicas foi realizada a 03 de outubro de 2022. A pesquisa englobou as bases de dados científicas MEDLINE, EMBASE, *Cochrane CENTRAL Register of Controlled Trials and Cochrane Database of Systematic Reviews* (via Ovid). Na pesquisa da literatura cinzenta, a revisão foi complementada com pesquisa dos principais congressos na área (*European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Congress; American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week; American Diabetes Association (ADA) Congress; American College of Cardiology (ACC); European Society of Cardiology (ESC); American Heart Association (AHA); European Association for the Study of Diabetes (EASD)*).

A RSL foi complementada por uma revisão dirigida da literatura para identificar estudos observacionais relevantes que pudessem adicionar evidência sobre a eficácia relativa da empagliflozina e dos inibidores do SGLT2, dapagliflozina e canagliflozina, em doentes com DRC/ND.

A seleção das publicações teve uma primeira fase de revisão de títulos e *abstracts* por dois investigadores independentes. Os artigos não excluídos foram revistos (*full text*) por dois investigadores independentes na segunda fase. Se não existisse consenso, um terceiro investigador era envolvido. Relativamente às fontes de literatura cinzenta e aos registos de ensaios clínicos, a pesquisa foi feita por um revisor e validada por um segundo revisor. *Abstracts/ensaios elegíveis* foram adicionados no caso destes dados não estarem disponíveis nas publicações.

Os critérios de inclusão e exclusão da RSL estão indicados na Tabela 12.

Tabela 12. PICOS aplicados na seleção dos estudos da revisão sistemática (RSL)

	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	Adult patients with CKD or DKD, with or without comorbidities. An inclusive approach was followed at title/abstract screening level, as the main population of some trials was broader than the specific populations of interest, with data reported separately in the full text publication.	<ul style="list-style-type: none"> • Pediatric or adolescent patients • Studies with populations with both CKD/DKD and non-CKD/DKD patients that do not report outcome data separately for CKD/DKD patients
Intervention	SGLT-2 inhibitors: <ul style="list-style-type: none"> • Empagliflozin • Dapagliflozin • Canagliflozin Non-steroidal anti-mineralocorticoid: <ul style="list-style-type: none"> • Finerenone 	Studies that do not have at least one arm assessing an intervention of interest
Comparator	<ul style="list-style-type: none"> • Any other comparator of interest • Placebo or standard of care • Any pharmacological intervention that allows an indirect comparison 	No comparator
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Composite renal outcome • ESKD/ESRD • eGFR change from baseline • eGFR slope • HF • HF or CV death • MACE • All-cause mortality • CV death • All-cause hospital admissions 	Studies assessing outcomes other than the ones listed in the <i>Inclusion criteria</i> column
Study Design	RCTs	<ul style="list-style-type: none"> • Single-arm trials • Non-randomized comparative trials • Real-world observational studies
Language	English language only	Non-English publications ^a
Time Horizon	No restriction for articles; 2019-2022 for conference abstracts	Conference abstracts published prior to 2019

^aThe search was not restricted by language, but any studies identified that were not published in English were excluded during title/abstract Key: CKD – chronic kidney disease; CV – cardiovascular; DKD – diabetic kidney disease; eGFR – estimated glomerular filtration rate; ESKD – end-stage kidney disease; ESRD – end-stage renal disease; HF – heart failure; MACE – major adverse cardiac events; RCT – randomized controlled trial

Fonte: Extraído de referência 4

Após remoção de duplicações, obtiveram-se 3.409 citações únicas, tendo sido excluídas 2.682 com base no título/resumo. Das 727 publicações selecionadas, após leitura completa dos artigos, apenas foram incluídas na RSL 209 publicações que reportaram dados de 25 ensaios e 2 análises agrupadas de ensaios relevantes, que atenderam aos critérios de inclusão.

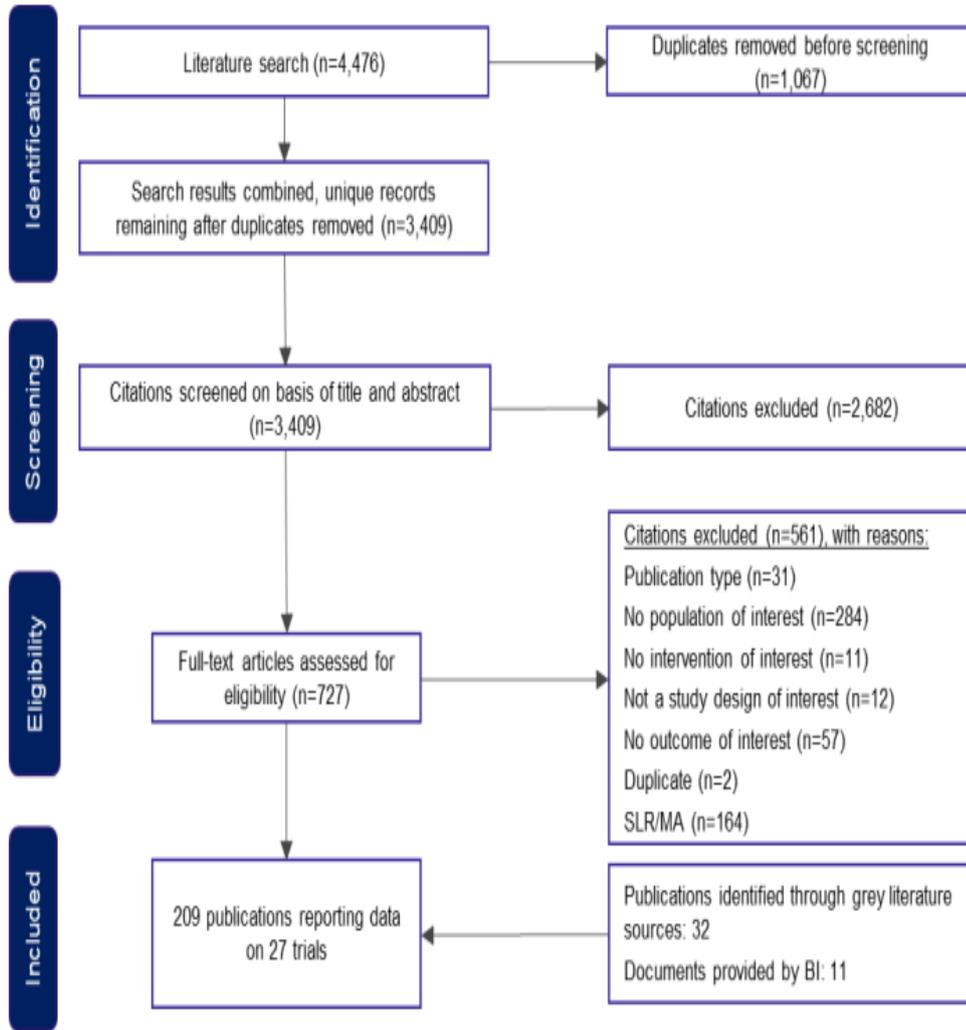


Figura 8. Diagrama PRISMA da RSL.

Fonte: Extraído de referência 4

Tabela 13. Estudos incluídos na revisão sistemática (RSL)

Study name	NCT number	Sponsor	Trial phase	Interventions assessed	Patients enrolled	Start date	End date	Country
RCTs								
ARTS-DN ²	NCT1874431	Bayer	Ib	1: Placebo; 2: Finerenone 1.25 mg; 3: Finerenone 2.5 mg; 4: Finerenone 5 mg; 5: Finerenone 7.5 mg; 6: Finerenone 10 mg; 7: Finerenone 15 mg; 8: Finerenone 20 mg	823	2013	2014	Multinational
ARTS-DN Japan ³	NCT01968668	Bayer Yakuhin	Ib	1: Placebo; 2: Finerenone 1.25 mg; 3: Finerenone 2.5 mg; 4: Finerenone 5 mg; 5: Finerenone 7.5 mg; 6: Finerenone 10 mg; 7: Finerenone 15 mg; 8: Finerenone 20 mg	96	2013	2014	Japan
CANVAS ¹²	NCT01032629	Janssen Research & Development, LLC.	Phase III	1. Placebo 2. Canagliflozin 300 mg 3. Canagliflozin 100 mg	4,330	2009	2011	International
CANVAS-R ¹¹	NCT01989754	Janssen Research & Development, LLC.	Phase III	1. Placebo 2. Canagliflozin 100mg or 300mg (pooled)	5,812	2014	2015	International
CREDESCENCE ¹³	NCT02065791	Janssen Research and Development	Phase III	1. Canagliflozin 100 mg 2. Placebo	4,401	2014	2017	International
DAPA-CKD ⁶	NCT03036150	AstraZeneca	Phase III	1. Dapagliflozin 10 mg 2. Matching placebo	7,517	2017	2020	International
DAPA-HF ⁷	NCT03036124	AstraZeneca	Phase III	1. Dapagliflozin (10 mg once daily) + SC 2. Matching placebo + SC	4744	2017	2018	International
DECLARE-TIMI 58 ¹⁷	NCT01730534	AstraZeneca	Phase III	1. Dapagliflozin (10 mgmg once daily) 2. Matching placebo	25,698	2013	2018	International
Dekkers, 2018 ²⁴	Pooled analysis of several RCTs	AstraZeneca	Phase III	1. Dapagliflozin 5 mg 2. Dapagliflozin 10 mg 3. Placebo	220	NR	NR	International
DELIGHT ¹⁴	NCT02547935	AstraZeneca	Phase II/III	1. Placebo 2. Dapagliflozin 3. Dapagliflozin-saxagliptin	461	2015	2018	International
DERIVE ⁵	NCT02413398	AstraZeneca	Phase III	1. Dapagliflozin 10 mg 2. Placebo	321	2015	2017	International
DIA3004 ¹⁸	NCT01064414	Janssen Research and Development	Phase III	1. Canagliflozin 100 mg 2. Canagliflozin 300 mg 3. Placebo	272	2010	--	International
EMBODY ²²	UMIN000030158	Boehringer Ingelheim and Eli Lilly and Company	NR	1. Empagliflozin 10 mg 2. Placebo	105	2018	2019	Japan

EMPA-KIDNEY ²⁵	NCT03594110	Boehringer Ingelheim, Eli Lilly	Phase III	1. Empagliflozin 10 mg 2. Placebo	6,609	2019	2021	International
EMPA-REG OUTCOME ⁴	NCT01131676	Boehringer Ingelheim, Eli Lilly	Phase III	1. Placebo once daily (oral) 2. Empagliflozin 10 mg once daily (oral) 3. Empagliflozin 25 mg once daily (oral) The empagliflozin groups were pooled together.	7,028	2010	2013	International - 42 countries
EMPA-REG RENAL ³	NCT01164501	Boehringer Ingelheim, Eli Lilly	Phase III	Patients with stage 2 CKD: 1. Placebo 2. Empagliflozin 10 mg 3. Empagliflozin 25 mg Patients with stage 3 and 4 CKD: 1. Placebo 2. Empagliflozin 25 mg	741	2010	2012	International
EMPEROR-Preserved ²³	NCT03057951	Boehringer Ingelheim, Eli Lilly	Phase III	1. Empagliflozin 10 mg once daily (oral) 2. Placebo once daily (oral)	5,988	2017	2021	International
EMPEROR-Reduced ¹⁹	NCT03057977	Boehringer Ingelheim, Eli Lilly	Phase III	1. Empagliflozin 10 mg once daily (oral) 2. Placebo once daily (oral)	3,730	2017	2020	International
EMPRA ²¹	NCT03078101	Oesterreichische Nationalbank (Austrian Central Bank, Anniversary Fund) and BI	NR	1. Empagliflozin 10 mg 2. Placebo	51	2017	2019	Austria
EMPULSE ²³	NCT04157751	Boehringer Ingelheim, Eli Lilly and Company Diabetes Alliance.	Phase III	1. Empagliflozin 10 mg 2. Placebo	530	2020	2021	International
FIDELIO-DKD ¹	NCT02540993	Bayer	Phase III	1. Placebo 2. Finerenone 10 mg or 20 mg Patients with an eGFR at the screening visit of 25 to less than 60 ml per minute per 1.73 m ² received an initial dose of 10 mg once daily, and those with an eGFR of at least 60 ml per minute per 1.73 m ² received an initial dose of 20 mg once daily.	5,734	2015	2018	International
FIGARO-DKD ¹¹	NCT02545049	Bayer	Phase III	1. Placebo 2. Finerenone 10 mg or 20 mg Patients with an eGFR at the screening visit of 25 to less than 60 ml per minute per 1.73 m ² received an initial dose of 10 mg once daily, and those with an	7,437	2015	2018	International

Jian, 2018 ⁸	NR	NR	NR	1: Dapagliflozin 50 mg + insulin 2: Insulin alone	126	NR	NR	China
MB102029 ¹⁹	NCT00663260	Bristol-Myers Squibb and AstraZeneca	Phase III	1. Dapagliflozin 5 mg 2. Dapagliflozin 10 mg 3. Placebo	252	2008	2009	International
Takashima, 2018 ¹⁴	UMIN000031454	None	NR	1. Canagliflozin 100mg 2. Usual care	42	2016	2017	Japan
Wada, 2022 ²⁴	NCT03436693	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation	Phase III	1. Canagliflozin 100 mg 2. Matching placebo	308	2018	2021	Japan
Yamout, 2014 ⁷	Pooled analysis of several RCTs	Janssen Research & Development, LLC.	Phase III	1. Canagliflozin 300 mg 2. Canagliflozin 100 mg 3. Placebo	1,085	NR	NR	International
Real-world comparative studies								
Xie, 2020 ²⁹	NA	US Department of Veterans Affairs	NA	1. Empagliflozin 2. Other non-SGLT2i antihyperglycemics	105,385	2016	2019	United States
Lin, 2019 ²⁸	NA	Chang Gung Memorial Hospital and the Ministry of Science and Technology, ROC	NA	1. SGLT2i users 2. SGLT2i nonusers	15,248	2016	2017	Taiwan

Fonte: Extraído de referência 4

Risco de viés

A qualidade dos ensaios clínicos aleatorizados incluídos foi avaliada utilizando a ferramenta *Cochrane Collaboration* para avaliar o risco de viés, enquanto a qualidade dos estudos observacionais identificados foi avaliada utilizando a Escala de *Newcastle-Ottawa*. A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada por um investigador, com revisão independente por um segundo investigador; as discrepâncias na pontuação foram discutidas com um terceiro revisor.

Tabela 14. Risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática (RSL)

Trial	Was the method used to generate random allocations adequate?	Was the allocation adequately concealed?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors?	Were the care providers, participants and outcome assessors blind to treatment allocation?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention to treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
ARTS-DN	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
ARTS-DN Japan	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
CANVAS	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
CANVAS-R	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
CREDESCENCE	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
DAPA-CKD	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
EMPA-KIDNEY	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
DAPA-HF	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Unclear	No	Unclear
DECLARE-TIMI 58	Yes	Unclear	Yes	Yes	No	No	Yes
Dekkers, 2018	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
DERIVE	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
DELIGHT	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
DIA3004	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
EMPA-REG OUTCOME	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Unclear	No
EMPA-REG RENAL	Yes	Yes	Unclear	Yes	No	No	No
EMPEROR-Reduced	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Unclear	Yes
FIDELIO-DKD	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
FIGARO-DKD	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
Wada 2022	Unclear	Unclear	Yes	Yes	No	No	Unclear
Jlan, 2018	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
MB102029	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Takahima, 2018	No	No	Yes	No	No	No	No

The full Risk of Bias Tool including supporting details is available in the DET.

Answers suggesting higher quality are shaded green, answers suggesting lower quality are shaded orange.

Fonte: Extraído de referência 4

Análise de exequibilidade de comparação indireta

Antes de realizar a avaliação de viabilidade para inclusão na análise quantitativa, foram introduzidos critérios adicionais na RSL (tabela 8) sendo que, após a aplicação destes critérios de inclusão e exclusão, se obteve a lista dos estudos incluídos na análise de viabilidade da NMA (Tabela 15). Foram selecionados de 13 ensaios aleatorizados conduzidos em populações com doença renal crónica ou doença renal

diabética, com ou sem comorbilidades como um critério de inclusão na NMA. Estes estudos dizem respeito a quatro intervenções: empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina e finerenona.

Tabela 15. PICOS aplicados na revisão dos estudos da revisão sistemática (RSL)

	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	Adult patients with CKD or DKD, with or without comorbidities	<ul style="list-style-type: none"> • Pediatric or adolescent patients • Studies with mixed populations that do not report outcome data separately for the specific populations of interest
Intervention	SGLT-2 inhibitors: <ul style="list-style-type: none"> • Empagliflozin 10 mg • Dapagliflozin 10 mg • Canagliflozin 100 or 300 mg Non-steroidal anti-mineralocorticoid: <ul style="list-style-type: none"> • Finerenone 10 mg or 20 mg 	Studies that do not have at least one arm assessing an intervention of interest
Comparator	<ul style="list-style-type: none"> • Any other comparator of interest • Placebo or standard of care • Any pharmacological intervention that allows an indirect comparison 	No comparator
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Composite renal outcome • ESKD/ESRD • eGFR change from baseline • eGFR slope • HF • HF and CV death • MACE • All-cause mortality • CV death • All-cause hospital admissions 	Studies assessing outcomes other than the ones listed in the <i>Inclusion criteria</i> column
Study Design	<ul style="list-style-type: none"> • RCTs • Phase III • Duration >52 weeks/1 year 	<ul style="list-style-type: none"> • Single-arm trials • Non-randomized comparative trials • Real-world observational studies

Key: CKD – chronic kidney disease; CV – cardiovascular; DKD – diabetic kidney disease; eGFR – estimated glomerular filtration rate; ESKD – end-stage kidney disease; ESRD – end-stage renal disease; HF – heart failure; MACE – major adverse cardiac events; RCT – randomized controlled trial

Fonte: Extraído de referência 4

Meta-análise em rede (NMA)⁴

Na maioria dos estudos incluídos na NMA, os resultados para doentes com DRC só estavam disponíveis como análises de subgrupo, que foram frequentemente análises *post-hoc* com um número reduzido de doentes. Adicionalmente, muitos dos estudos incluíram apenas doentes com DMT2 (CANVAS, CANVAS-R, DECLARE-TIMI 58, EMPA-REG OUTCOME, MB102029) e, portanto, os resultados desses estudos podem não ser generalizáveis para a DRC como um todo. Além disso, cinco estudos incluíram doentes com IC (DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved e EMPULSE) ou enfarte agudo do miocárdio (EMBODY); os doentes nestes ensaios podem ter maior probabilidade de sofrer, por exemplo,

hospitalização por insuficiência cardíaca relativamente aos doentes numa população geral de DRC ou DMT2.

Tabela 16. Estudos incluídos na meta-análise em rede (NMA)

Study	Primary inclusion criteria
CANVAS	Patients with T2DM who have inadequate glycemic control (HbA1c ≥ 7.0 and $\leq 10.5\%$) and are at an elevated risk of cardiovascular disease
CANVAS-R	T2DM who have inadequate glycemic control (HbA1c ≥ 7.0 and $\leq 10.5\%$) and are at an elevated risk of cardiovascular disease
CREDESCENCE	Patients with T2DM and CKD, defined as eGFR 30-90 mL/min/1.73 m ² and UACR 300-5000 mg/g
DAPA-CKD	Patients with CKD, defined as eGFR 25-75 mL/min/1.73 m ² and UACR 200-5000 mg/g
DAPA-HF	Patients with HF with a left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$
DECLARE-TIMI 58	Eligible patients were 40 years of age or older and had type 2 diabetes
Dekkers, 2018	Diabetic patients with an eGFR between 12 and <45 mL/min/1.73 m ²
EMPA-KIDNEY	Patients with CKD, defined as eGFR 20-45 mL/min/1.73 m ² or an eGFR 45-90 mL/min/1.73 m ² with uACR ≥ 200 mg/g
EMPA-REG OUTCOME	Patients with T2DM on a diet and exercise regimen who are drug-naïve (no anti-diabetes therapy for ≥ 12 weeks prior to randomization) or treated with any anti-diabetes therapy (except pioglitazone in Japan). Patients had to have high cardiovascular risk.
EMPEROR-Preserved	Patients with chronic HF NYHA (New York Heart Association Classification) class II-IV and preserved ejection fraction (LVEF (Left Ventricular Ejection Fraction) $>40\%$)
EMPEROR-Reduced	Patients with chronic HF NYHA class II-IV and reduced ejection fraction (LVEF $\leq 40\%$) and elevated NT-proBNP (N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide)
FIDELIO-DKD	Patients with T2DM and CKD, defined as: UACR 30-300 mg/g, eGFR 25-60 mL/min/1.73 m ² , and a history of diabetic retinopathy or UACR 300 to 5000 mg/g and eGFR 25-75 mL/min/1.73 m ²
FIGARO-DKD	Patients with T2DM and CKD, defined as: Moderately elevated albuminuria and eGFR 25-90 mL/min/1.73 m ² or Persistent, severely elevated albuminuria and eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m ²
MB102029	T2DM who have inadequate glycemic control (HbA1c ≥ 7.0 and $\leq 11\%$)

Fonte: Extraído de referência 4

Os estudos foram consistentes no que diz respeito à idade no início do estudo, proporção de mulheres e índice de massa corporal. A média de idades situou-se entre 61,9 e 71,8 anos; a percentagem de mulheres variou entre 25,5% e 45,0%; a raça caucasiana variou entre 53,2% e 80,0%. A distribuição dos doentes asiáticos diferiu entre os estudos (3,2% a 36,2%). Também a TFGe basal diferiu entre os estudos (37,3% a 85,3%), em grande parte devido a diferenças nos critérios de inclusão. O estudo EMPA-KIDNEY teve a menor TFGe média basal entre os estudos incluídos. As proporções de doentes com história de IC (7,8% a 100%), história de doença CV (26,8% a 54,4%) e razão albumina/creatinina na urina (21,6 mg/g a 949 mg/g), variaram também entre os estudos incluídos.

Tabela 17. Características demográficas dos doentes incluídos nos estudos incluídos na meta-análise em rede (NMA)

Trial name	Whole population	Intervention	N	Mean age (years)	% male	% white	% Black	% Asian
CANVAS program	eGFR <60 mL/min/m ²	Canagliflozin 100 mg or 300 mg	1110	67.6	59.4	81.7	2.4	10.6
		Placebo	929	67.6	56.7	82.5	2	10.5
CREDESCENCE	Whole population (all relevant patients)	Canagliflozin 100 mg	2202	62.9	65.4	67.5	5.1	19.3
		Placebo	2199	63.2	66.7	65.7	5.1	20.6
DAPA-CKD		Dapagliflozin 10 mg	2152	61.8	67.1	52.2	4.8	34.8
	Whole population (all relevant patients)	Placebo	2152	61.9	66.7	54.2	4	33.4
DAPA-HF	eGFR <60 mL/min/m ²	Dapagliflozin 10 mg or placebo	1926	70.9	72.3	--	--	--
DECLARE-TIMI 58	Whole population (only subgroup of interest)	Dapagliflozin 10 mg	8582	63.9	63.1	79.7	3.4	13.4
		Placebo	8578	64	62.1	79.4	3.6	13.5
Dekkers, 2018	eGFR ≥12 to <45 mL/min/1.73 m ² (Pooled from 11 trials)	Dapagliflozin 10 mg	93	66.3	52.7	89.2	6.5	1.1
		Dapagliflozin 5 mg	58	66	55.2	79.3	8.6	3.4
		Placebo	69	66.5	58	87	1.4	5.8
EMPA-KIDNEY	Whole population (all relevant patients)	Empagliflozin 10 mg	3304	63.4	66.8	58.7	3.9	36.1
		Placebo	3305	63.3	66.9	58.1	4.1	36.3
EMPA-REG OUTCOME	eGFR <60 mL/min/1.73 m ² or UACR >300 mg/g	Empagliflozin 10 mg or 25 mg	1498	66.2	69	71.4	4.9	22.6
		Placebo	752	66	70.3	72.3	4.5	22.2
EMPEROR-Preserved	Whole population (only subgroup of interest)	Empagliflozin 10 mg or placebo	5988	72	55	76	4	14
EMPEROR-Reduced	eGFR <60 mL/min/1.73 m ² or UACR >300 mg/g	Empagliflozin 10 mg	981	70.4	76.4	75.6	5.1	15.5
		Placebo	997	70.1	72.6	72.3	6.5	15.4
FIDELIO-DKD	Whole population (all relevant patients)	Finerenone 10 or 20 mg	2833	65.4	68.9	62.7	4.9	25.3
		Placebo	2841	65.7	71.5	63.9	4.4	25.4
FIGARO-DKD	Whole population (all relevant patients)	Finerenone 10 or 20 mg	3686	64.1	68.6	72.5	3.1	19.4
		Placebo	3666	64.1	70.3	71.1	4	20.2
MB102029	Moderate renal impairment	Dapagliflozin 10 mg	85	68	65.9	90.6	4.7	3.5
		Dapagliflozin 5 mg	83	66	66.3	78.3	8.4	4.8
		Placebo	84	67	63.1	82.1	1.2	7.1

Key: CKD – chronic kidney disease; eGFR – estimated glomerular filtration rate; g – gram; m – meter; mg – milligrams; min – minute; mL – milliliter; SGLT2-i; sodium-glucose cotransporter inhibitor; UACR – urinary albumin-to-creatinine ratio.

Fonte: Extraído de referência 4

Tabela 18. Características clínicas dos doentes incluídos nos estudos incluídos na meta-análise em rede (NMA)

Trial name	Whole population	Intervention	N	Mean BMI (kg/m ²)	Duration of T2DM (years)	eGFR (mL/min /1.73 m ²)	% with history of HF	Median UACR (mg/g)	% T2DM
CANVAS program	eGFR <60 mL/min/m ²	Canagliflozin 100 mg or 300 mg	1110	32.1	16.1	49.2	18	21.5	100
		Placebo	929	32.5	15.7	49	17.7	21.7	100
CREDESCENCE	Whole population (all relevant patients)	Canagliflozin 100 mg	2202	31.4	15.5	56.3	14.9	923	100
		Placebo	2199	31.3	16	56	14.7	931	100
DAPA-CKD	Whole population (all relevant patients)	Dapagliflozin 10 mg	2152	29.4	--	43.2	10.9	965	67.6
		Placebo	2152	29.6	--	43	10.8	934	67.4
DAPA-HF	eGFR <60 mL/min/m ²	Dapagliflozin 10 mg or placebo	1926	28.4	--	--	100	--	51
DECLARE-TIMI 58	Whole population (only subgroup of interest)	Dapagliflozin 10 mg	8582	32.1	--	85.4	9.9	--	100
		Placebo	8578	32	--	85.1	10.2	--	100
Dekkers, 2018	eGFR ≥12 to <45 mL/min/1.73 m ² (Pooled from 11 trials)	Dapagliflozin 10 mg	93	34.8	16.7	38	--	40	100
		Dapagliflozin 5 mg	58	34.7	17.2	37.6	--	51	100
		Placebo	69	34.6	13.5	38.4	--	52	100
EMPA-KIDNEY	Whole population (all relevant patients)	Empagliflozin 10 mg	3304	29.7	--	37.4	9.8	330.58	44.5
		Placebo	3305	29.8	--	37.3	10.1	327.26	44.4
EMPA-REG OUTCOME	eGFR <60 mL/min/1.73 m ² or UACR >300 mg/g	Empagliflozin 10 mg or 25 mg	1498	30.8	--	54.5	13.4	--	100
		Placebo	752	30.8	--	54.3	14.1	--	100
EMPEROR-Preserved	Whole population (only subgroup of interest)	Empagliflozin 10 mg or placebo	5988	--	--	--	100	--	--
EMPEROR-Reduced	eGFR <60 mL/min/1.73 m ² or UACR >300 mg/g	Empagliflozin 10 mg	981	28.08	--	46.5	100	36	--
		Placebo	997	27.91	--	47.4	100	36	--
FIDELIO-DKD	Whole population (all relevant patients)	Finerenone 10 or 20mg	2833	--	16.6	44.4	--	833	100
		Placebo	2841	--	16.6	44.3	--	867	100
		Finerenone 10 or 20mg	3686	--	--	67.6	--	315	100
FIGARO-DKD	Whole population (all relevant patients)	Placebo	3666	--	--	68	--	302	100
MB102029	Moderate renal impairment	Dapagliflozin 10 mg	85	--	18.2	43.9	--	73	100
		Dapagliflozin 5 mg	83	--	16.9	44.2	--	79	100
		Placebo	84	--	15.7	45.6	--	67	100

Key: BMI – body mass index; CKD – chronic kidney disease; eGFR – estimated glomerular filtration rate; g – gram; HF – heart failure; kg – kilogram; m – meter; mg – milligrams; min – minute; mL – milliliter; SGLT2-I; sodium-glucose cotransporter inhibitor; T2DM – type 2 diabetes mellitus; UACR – urinary albumin-to-creatinine ratio.

Fonte: Extraído de referência 4

Metodologia

A rede de evidência foi construída com placebo + terapêutica padrão otimizada como tratamento de referência. Para os resultados de interesse, o cenário de caso base incluiu apenas estudos para os quais cada resultado foi publicado no momento do ponto de *cut-off* da pesquisa na base de dados (3 de outubro de 2022) com a adição dos resultados do relatório do estudo clínico EMPA-KIDNEY. Contudo, para a medida hospitalização, os dados do estudo DAPA-CKD foram publicados após a data de corte da pesquisa na base de dados, sendo estes dados incluídos como análise de sensibilidade.

Rede de evidência

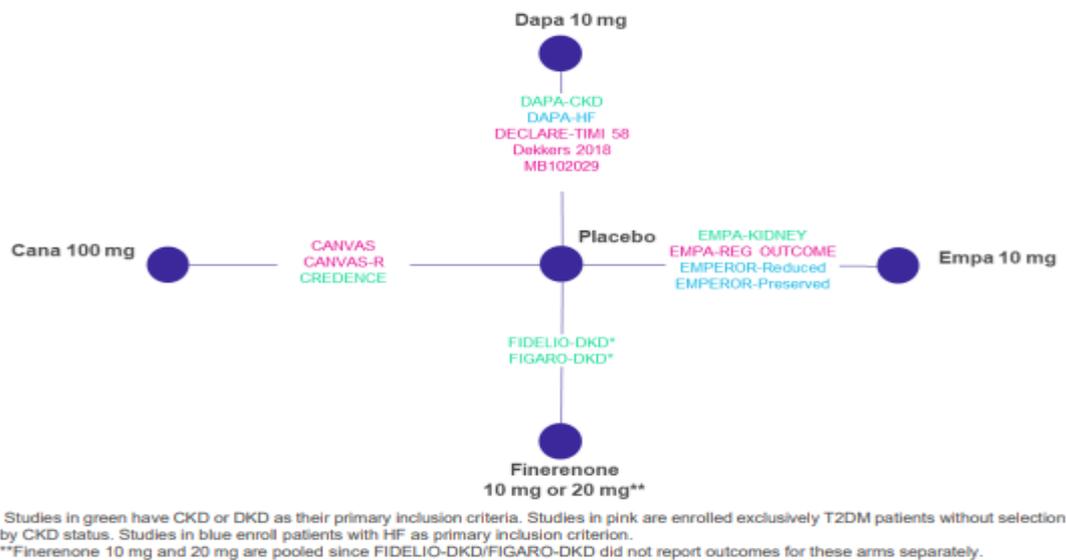


Figura 9. Rede global de estudos construída para a NMA

Fonte: Extraído de referência 4

Definições das medidas de resultado

Tendo em conta a viabilidade para a formação de redes, foi possível avaliar indiretamente a eficácia da empagliflozina comparativamente com dapagliflozina através da NMA, para a medida composta de progressão para a falência renal/doença renal em estadios terminal, hospitalização por todas as causas e hospitalização por insuficiência cardíaca.

Análise estatística

A meta-análise em rede foi realizada segundo uma abordagem Bayesiana, com base numa simulação de Monte Carlo via Cadeias de Markov.

Foram usados métodos de efeitos fixos e efeitos aleatórios, e a seleção do modelo foi baseada nos “Deviance information criterion” (DIC) não atribuindo significado a diferenças inferiores a 3, e desvio-padrão, número total de estudos e número de estudos por conexão, e plausibilidade dos resultados.

Foi avaliada a heterogeneidade através das características dos estudos a incluir, critérios de inclusão e exclusão, potenciais modificadores de efeito e definições das medidas de resultado.

Inconsistência, heterogeneidade e transitividade

Não foi avaliada a inconsistência por não existirem ansas fechadas nas redes de evidência.

Foi avaliada a heterogeneidade de cada comparação de pares, utilizando o I^2 , usando a seguinte categorização: 0-25%, sem heterogeneidade; 25-50%, baixa heterogeneidade; 50-75%, moderada heterogeneidade; >75%, alta heterogeneidade.

Foi avaliada a semelhança (transitividade), comparando as características dos estudos e das populações, de forma não quantitativa.

Eficácia

Progressão para falência renal (medida de eficácia crítica) e deterioração da função renal (medida de eficácia importante)

Oito estudos (CREDENCE, DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY, EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-*Preserved*, EMPEROR-*Reduced*, FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD) reportaram resultados para a medida de resultado doença renal em estágio terminal (especificamente *End Stage Kidney Disease/End Stage Renal Disease*).

Todos os ensaios que reportaram esta medida incluíram o início da diálise e transplante renal como parte da definição, embora os requisitos específicos para diálise variassem.

Os estudos CREDENCE e DAPA-CKD também incluíram uma TFGe sustentada de <10 ou <15 mL/min/1,73 m².

Os requisitos para que o declínio da TFGe fosse considerado sustentado variaram de ≥ 28 a ≥ 30 dias.

A rede global de estudos obtida é apresentada na figura 14.

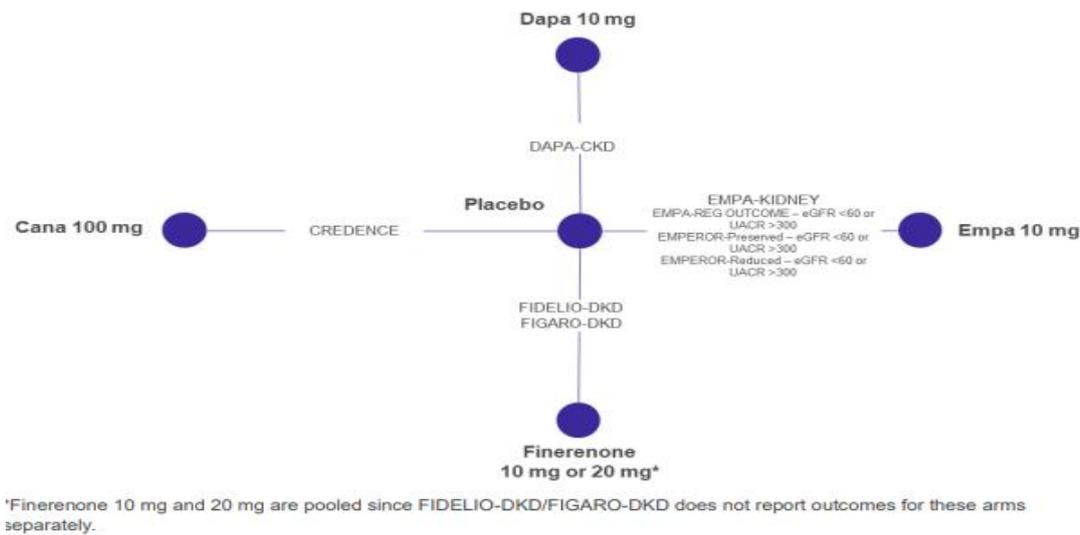


Figura 10. Rede global de evidência obtida para a medida doença renal em estadio terminal

Fonte: Extraído de referência 4

Foi aplicado um modelo de efeitos fixos (OR; ICr 95%).

Tabela 19. Dados reportados nos estudos que incluíram o indicador doença renal em estadio terminal - comparação indireta entre tratamentos

Study ID	Treatment	N patients	N with event	% with event
CREDESCENCE – Overall	Canagliflozin	2202	116	5
	Placebo	2199	165	8
DAPA-CKD – Overall	Dapagliflozin	2152	109	5
	Placebo	2152	161	8
EMPA-KIDNEY - Overall	Empagliflozin	3304	108	3
	Placebo	3305	158	5
EMPA-REG OUTCOME - eGFR lt 60 or UACR gt 300	Placebo	701	14	2.0
	Empagliflozin	1353	15	1.1
EMPEROR-Preserved - eGFR lt 60 or UACR gt 300	Placebo	1583	15	0.9
	Empagliflozin	1615	19	1.2
EMPEROR-Reduced - eGFR lt 60 or UACR gt 300	Placebo	997	11	1.1
	Empagliflozin	981	5	0.5
FIDELIO-DKD – Overall	Finerenone	2833	208	7.3
	Placebo	2841	235	8.3
FIGARO-DKD - Overall	Finerenone	3686	32	0.9
	Placebo	3666	49	1.3

Fonte: Extraído de referência 4

Só foi possível a análise de heterogeneidade para empagliflozina relativamente a placebo. A heterogeneidade observada foi baixa ($I^2=22\%$) e o teste de heterogeneidade produziu um resultado não significativo, pelo que a análise primária de resultados recorreu ao método de efeitos fixos ($p=0,28$).

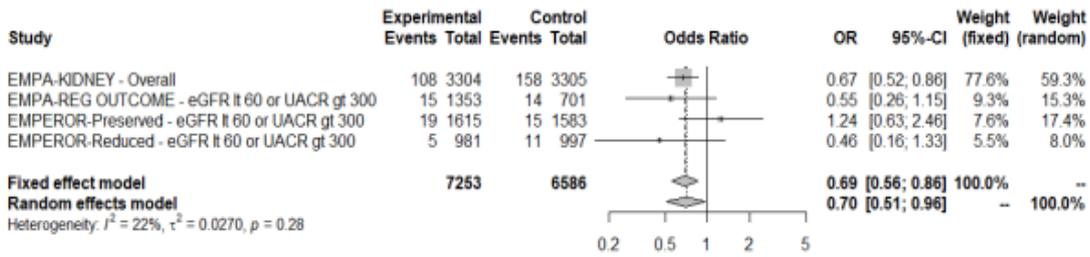


Figura 11. Análise de heterogeneidade para doença renal em estadio terminal

Fonte: Extraído de referência 4

Relativamente a progressão para a falência renal/doença renal em estadio terminal, a empagliflozina demonstrou, superioridade estatisticamente significativa relativamente a placebo (razão de chances (OR) 0,69; IC95% 0,56 a 0,86) e sem significado estatístico versus dapagliflozina (OR 1,05; IC95% 0,75 a 1,46).

Tabela 20. Resultados da comparação indireta da empagliflozina relativamente a placebo e a dapagliflozina para doença renal em estadio terminal.

Comparator	Treatment				
	Placebo	Finerenone	Canagliflozin	Dapagliflozin	Empagliflozin
Placebo		**0.84** (0.70, 1.00)	**0.68** (0.53, 0.87)	**0.66** (0.51, 0.85)	**0.69** (0.56, 0.86)
Finerenone	**1.20** (1.00, 1.43)		0.82 (0.60, 1.11)	0.79 (0.58, 1.07)	0.83 (0.62, 1.09)
Canagliflozin	***1.46** (1.15, 1.87)	1.22 (0.90, 1.66)		0.96 (0.68, 1.37)	1.01 (0.73, 1.41)
Dapagliflozin	***1.52** (1.18, 1.95)	1.27 (0.93, 1.73)	1.04 (0.73, 1.48)		1.05 (0.75, 1.46)
Empagliflozin	***1.45** (1.16, 1.80)	1.21 (0.91, 1.60)	0.99 (0.71, 1.37)	0.95 (0.68, 1.33)	

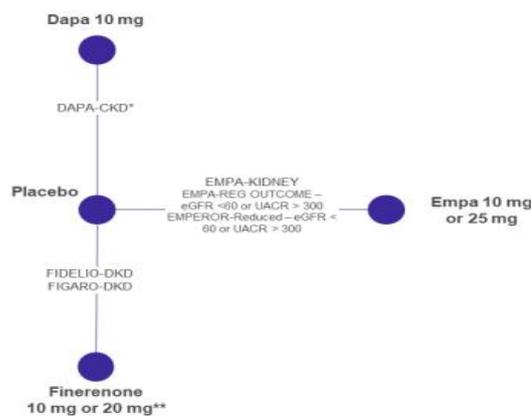
Fonte: Extraído de referência 4

Hospitalização (medida de eficácia importante)

Hospitalização por todas as causas

Seis estudos (DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY, EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced, FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD) reportaram resultados para a medida de resultado hospitalização por todas as causas.

Os resultados relativos à hospitalização do estudo DAPA-CKD foram publicados após a data de *cut-off* da RSL, pelo que foram incluídos na rede de evidência como análise de sensibilidade.



* Published after the cutoff date for the SLR; included only in the sensitivity analysis.

** Finerenone 10 mg and 20 mg are pooled since FIDELIO-DKD/FIGARO-DKD does not report outcomes for these arms separately.

Figura 12. Rede global de evidência obtida para o resultado “hospitalização por todas as causas”.

Fonte: Extraído de referência 4

Foi aplicado um modelo de efeitos fixos (OR; ICr 95%)

Tabela 21. Dados reportados nos estudos que incluíram o indicador hospitalização por todas as causas - comparação indireta entre tratamentos

Study ID	Treatment	N patients	N with event	% with event
DAPA-CKD*	Dapagliflozin	2152	566	26.0
	Placebo	2152	658	31.0
EMPA-KIDNEY – Overall**	Empagliflozin	3304	960*	29.0
	Placebo	3305	1035*	31.0
EMPA-REG OUTCOME - eGFR lt 60 or UACR gt 300	Empagliflozin	1498	663	44.3
	Placebo	752	375	49.9
EMPEROR-Reduced - eGFR lt 60 or UACR gt 300	Empagliflozin	981	422	43.0
	Placebo	997	464	46.5
FIDELIO-DKD - Overall	Finerenone	2833	1263	44.6
	Placebo	2841	1321	46.5
FIGARO-DKD - Overall	Finerenone	3686	1573	42.7
	Placebo	3666	1605	44.6

* Published after the cutoff date for the SLR; included only in the sensitivity analysis.

Fonte: Extraído de referência 4

A heterogeneidade observada foi baixa relativamente à hospitalização por todas as causas para os vários estudos que reportaram resultados para o tratamento empagliflozina vs. placebo. Consequentemente, a análise de resultados recorreu ao método de efeitos fixos ($p=0,53$).

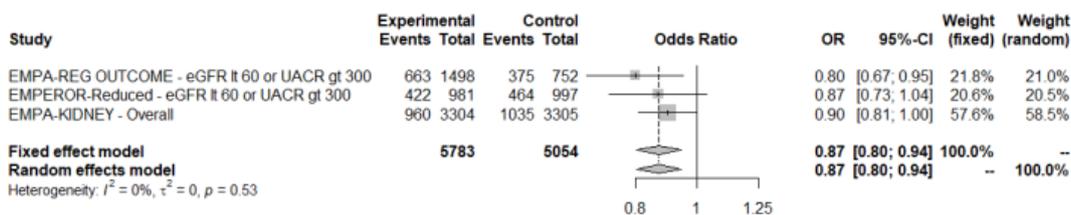


Figura 13. Análise de heterogeneidade para hospitalização por todas as causas

Fonte: Extraído de referência 4

Os resultados da comparação indireta da empagliflozina relativamente a placebo e a dapagliflozina mostram superioridade estatisticamente significativa de empagliflozina relativamente a placebo (OR 0,87; IC95% 0,79 a 0,95) e sem diferença estatística *versus* dapagliflozina (OR 1,07; IC95% 0,91 a 1,26).

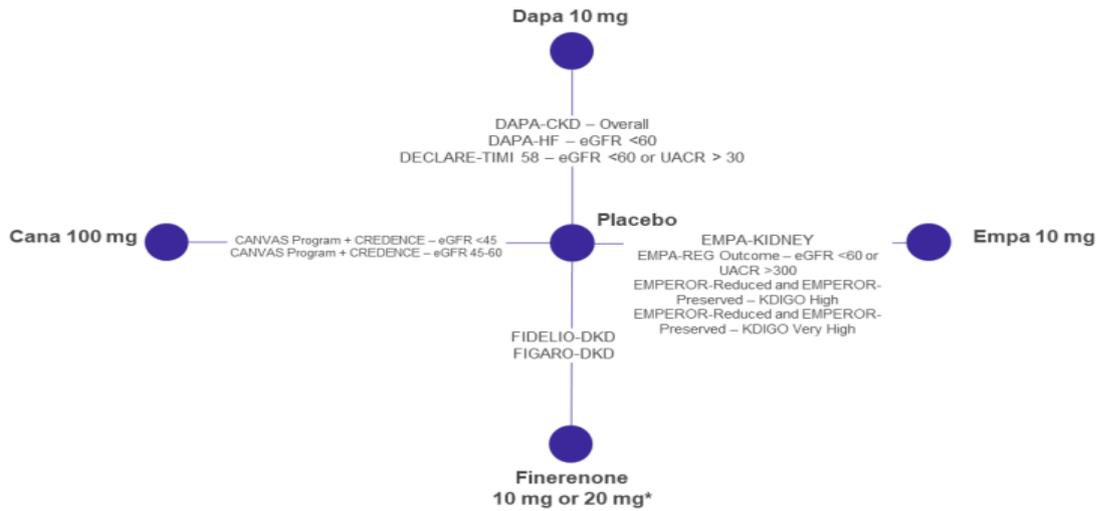
Tabela 22. Resultados da comparação indireta da empagliflozina relativamente a placebo e a dapagliflozina para hospitalização por todas as causas

		Treatment			
		Placebo	Dapagliflozin	Finerenone	Empagliflozin
Comparator	Placebo		**0.81** (0.71, 0.92)	0.94 (0.88, 1.01)	**0.87** (0.79, 0.95)
	Dapagliflozin	**1.23** (1.08, 1.41)		**1.18** (1.00, 1.35)	1.07 (0.91, 1.26)
	Finerenone	1.00 (0.99, 1.14)	**0.96** (0.74, 1.00)		0.92 (0.82, 1.03)
	Empagliflozin	**1.15** (1.05, 1.26)	0.93 (0.79, 1.09)	1.08 (0.97, 1.21)	

Fonte: Extraído de referência 4

Hospitalização por insuficiência cardíaca (IC)

Onze estudos (CANVAS *program* e CREDENCE - eGFR lt 45, CANVAS *program* e CREDENCE - eGFR 45-60, DAPA-CKD - *overall*, DAPA-HF - eGFR lt 60, DECLARE-TIMI 58 - eGFR lt 60 ou UACR gt 30, EMPA-KIDNEY - *overall*, EMPA-REG OUTCOME - eGFR lt 60 ou UACR gt 300, EMPEROR-*Reduced* e EMPEROR-*Preserved* - KDIGO *elevado*, EMPEROR-*Reduced* e EMPEROR-*Preserved* - KDIGO *muito elevado*, FIDELIO-DKD - *overall* e FIGARO-DKD - *overall*) reportaram resultados para a medida de resultado hospitalização por insuficiência cardíaca.



*Finerenone 10 mg and 20 mg are pooled since FIDELIO-DKD/FIGARO-DKD does not report outcomes for these arms separately.

Figura 14. Rede global de evidência obtida para o indicador hospitalização por IC.

Fonte: Extraído de referência 4

Foi aplicado um modelo de efeitos fixos (OR; ICr 95%)

Tabela 23. Dados reportados nos estudos que incluíram o indicador hospitalização por IC - comparação indireta entre tratamentos

Study ID	Treatment	N patients	N with event	% with event
CANVAS program and CREDESCENCE - eGFR lt 45	Placebo	943	111	12.0
	Canagliflozin	976	89	9.0
CANVAS program and CREDESCENCE - eGFR 45-60	Placebo	1413	122	9.0
	Canagliflozin	1559	82	5.0
DAPA-CKD - Overall	Dapagliflozin	2152	3	0.0
	Placebo	2152	11	1.0
DAPA-HF - eGFR lt 60	Dapagliflozin	962	120	12.5
	Placebo	964	173	18.0
DECLARE-TIMI 58 - eGFR lt 60 or UACR gt 30	Dapagliflozin	8446	338	4.0
	Placebo	8427	421	5.0
EMPA-KIDNEY - Overall	Empagliflozin	3304	88	3.0
	Placebo	3305	107	3.0
EMPA-REG OUTCOME - eGFR lt 60 or UACR gt 300	Placebo	752	53	7.0
	Empagliflozin	1498	66	4.4
EMPEROR-Reduced and EMPEROR-Preserved - KDIGO high	Empagliflozin	1071	142	13.0
	Placebo	1060	186	18.0
EMPEROR-Reduced and EMPEROR-Preserved - KDIGO very high	Empagliflozin	820	164	20.0
	Placebo	836	203	24.0
FIDELIO-DKD - Overall	Finerenone	2833	139	4.9
	Placebo	2841	162	5.7
FIGARO-DKD - Overall	Placebo	3666	163	4.4
	Finerenone	3686	117	3.2

Fonte: Extraído de referência 4

A heterogeneidade relativamente à hospitalização por IC para os vários estudos que reportaram resultados para o tratamento empagliflozina relativamente a placebo foi baixa e o teste de heterogeneidade produziu um resultado não significativo (figura 19).

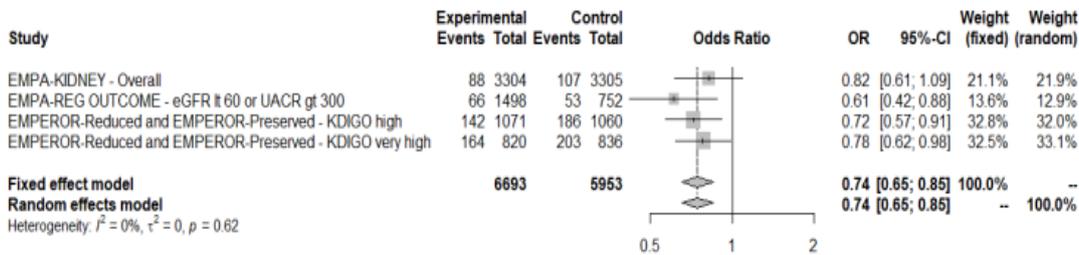


Figura 15. Análise de heterogeneidade para hospitalização por IC

Fonte: Extraído de referência 4

Na hospitalização por IC, a empagliflozina mostrou superioridade estatisticamente significativa relativamente a placebo (OR 0,74; IC95% 0,65 a 0,85) e resultados não significativos versus dapagliflozina (OR 1,00; IC95% 0,83 a 1,20).

Tabela 24. Resultados da comparação indireta da empagliflozina relativamente a placebo e a dapagliflozina para hospitalização por insuficiência cardíaca

Comparator	Placebo	Finerenone	Treatment Canagliflozin	Dapagliflozin	Empagliflozin
Placebo		**0.78** (0.66, 0.92)	**0.86** (0.54, 0.81)	**0.74** (0.66, 0.84)	**0.74** (0.65, 0.85)
Finerenone	**1.29** (1.09, 1.52)		0.85 (0.65, 1.11)	0.96 (0.78, 1.18)	0.96 (0.77, 1.18)
Canagliflozin	**1.51** (1.23, 1.86)	1.18 (0.90, 1.53)		1.12 (0.88, 1.43)	1.12 (0.88, 1.44)
Dapagliflozin	**1.34** (1.18, 1.52)	1.05 (0.85, 1.29)	0.89 (0.70, 1.13)		1.00 (0.83, 1.20)
Empagliflozin	**1.35** (1.18, 1.54)	1.05 (0.84, 1.30)	0.89 (0.70, 1.14)	1.00 (0.83, 1.20)	

Fonte: Extraído de referência 4

6. Avaliação da evidência por *outcome*

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

Comparação direta (estudo EMPA-KIDNEY)

Empagliflozina versus terapêutica padrão otimizada

Progressão para falência renal – crítica (9)

A medida de resultado composta, progressão da doença renal ou morte por causa cardiovascular, ocorreu em 432 de 3.304 doentes (13,1%) no grupo de empagliflozina e em 558 de 3.305 doentes (16,9%) no grupo placebo, correspondendo a uma redução de 28% no grupo empagliflozina (razão de riscos (HR) 0,72; IC95% 0,64 a 0,82; $p < 0,0001$).

Em relação aos componentes do evento primário, observou-se declínio sustentado $\geq 40\%$ da TFGe desde a aleatorização, em 293 (8,9%) dos doentes no grupo empagliflozina e em 373 (11,3%) doentes no grupo placebo, HR 0,70; IC95% 0,61 a 0,81, $p < 0,0001$; falência renal em 157 (4,8%) dos doentes no grupo empagliflozina e em 221 (6,7%) doentes no grupo placebo, HR 0,69; IC95% 0,56 a 0,84, $p = 0,0003$; a morte cardiovascular ocorreu em 59 (1,8%) dos doentes no grupo empagliflozina e em 69 (2,1%) doentes no grupo placebo, HR 0,84; IC95% 0,69 a 1,19, $p = 0,3366$. Assim, os resultados do efeito do tratamento no evento composto primário, parecem ser sobretudo influenciados pelo efeito na progressão da doença renal crónica.

Assim, foi demonstrado benefício adicional de empagliflozina em comparação com terapêutica padrão otimizada em relação a progressão para falência renal.

Qualidade de vida por escala validada – crítica (9)

Não se verificaram diferenças na avaliação da qualidade de vida entre grupos de tratamento.

Em suma, não ficou demonstrado valor terapêutico acrescentado neste indicador.

Hospitalização – importante (6)

O número total de hospitalizações por qualquer causa (primeira e recorrentes) foi menor no grupo empagliflozina (1611 eventos) comparativamente ao grupo placebo (1895 eventos), com uma redução de risco de 14% para empagliflozina vs. placebo (HR 0,86; IC 99,03% 0,75 a 0,98, p= 0,0025).

Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação ao outcome composto de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares (que ocorreu em 4,0% no grupo empagliflozina e 4,6% no grupo placebo; HR 0,84; (IC95% 0,67 a 1,07; p=0,15) ou morte por qualquer causa (em 4,5% e 5,1%, respectivamente; HR 0,87; (IC95% 0,70 a 1,08; p=0,21).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de empagliflozina em comparação com terapêutica padrão otimizada em relação a hospitalização.

Deterioração da função renal – importante (5)

A progressão da doença renal ocorreu numa menor proporção de doentes no grupo empagliflozina (n=384, 11,6%) comparativamente ao grupo placebo (n=504, 15,2%), HR 0,71; IC95% 0,62 a 0,81, p<0,0001).

Assim, foi demonstrado benefício adicional de empagliflozina em comparação com terapêutica padrão otimizada em relação a deterioração da função renal.

Mortalidade atribuída a efeitos adversos – crítica (9)

A frequência de doentes com EA fatais foi semelhante em ambos os grupos, 2,8% no grupo empagliflozina versus 2,7% no grupo placebo.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de empagliflozina em comparação com terapêutica padrão otimizada em relação a deterioração da função renal.

Descontinuação por eventos adversos – crítica (8)

A taxa de doentes com descontinuação por EA foi semelhante entre grupos. Os ES que levaram a descontinuação do tratamento ocorreram em 232 (7,0%) doentes no grupo empagliflozina e em 241 (7,3%) doentes no grupo placebo.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de empagliflozina em comparação com terapêutica padrão otimizada em relação a descontinuação por eventos adversos.

Eventos adversos graves – crítica (8)

As taxas de eventos adversos graves foram semelhantes nos dois grupos e ocorreram em 1088 (32,9%) doentes no grupo empagliflozina e em 1167 (35,3%) doentes no grupo placebo.

A cetoacidose ocorreu em seis doentes no grupo empagliflozina e em um doente no grupo placebo (0,09 e 0,02 eventos por 100 doentes-ano, respetivamente). As amputações de membros inferiores ocorreram em 28 doentes no grupo empagliflozina e em 19 doentes no grupo placebo (0,43 e 0,29 eventos por 100 doentes-ano, respetivamente). As incidências de infeção grave do trato urinário, hipercalemia, lesão renal aguda, desidratação grave ou sintomática, lesão hepática e fratura óssea foram semelhantes nos dois grupos.

Em suma, não foi demonstrado benefício adicional de empagliflozina em comparação com terapêutica padrão otimizada em relação a eventos adversos graves.

Eventos adversos – importante (6)

A frequência de doentes com eventos adversos reportados e EA não graves pré-especificados, foi semelhante.

Os EA relacionados ao tratamento, pelo investigador, ocorreram em 79 doentes (2,4%) no grupo empagliflozina e em 60 doentes (1,8%) no grupo placebo.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de empagliflozina em comparação com terapêutica padrão otimizada em relação a eventos adversos.

Comparação indireta

Empagliflozina versus dapagliflozina (ambas associadas a terapêutica padrão otimizada)

Progressão para falência renal – crítica (9)

Na comparação indireta para a medida de resultado composta, progressão para a falência renal/doença renal em estadio terminal, a empagliflozina demonstrou, superioridade estatisticamente significativa relativamente a placebo (OR 0,69; IC95% 0,56 a 0,86) e sem diferença com significado estatístico *versus* dapagliflozina (OR 1,05; IC95% 0,75 a 1,46).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de empagliflozina em comparação com dapagliflozina em relação a progressão para falência renal.

Qualidade de vida por escala validada – crítica (9)

Não foram incluídos dados comparativos indiretos para esta medida de avaliação. De destacar que esta foi definida como uma medida crítica de avaliação de eficácia, e a ausência de dados comparativos não permite assim inferir o efeito do tratamento neste *outcome*.

Em suma, não ficou demonstrado valor terapêutico acrescentado neste indicador.

Hospitalização – importante (6)

Na comparação indireta, considerando a hospitalização por todas as causas, verificou-se superioridade estatisticamente significativa de empagliflozina relativamente a placebo (OR 0,87; IC95% 0,79 a 0,95) e sem diferença estatística *versus* dapagliflozina (OR 1,07; IC95% 0,91 a 1,26).

Na comparação indireta considerando a hospitalização por insuficiência cardíaca (IC), empagliflozina mostrou superioridade estatisticamente significativa relativamente a placebo (OR 0,74; IC95% 0,65 a 0,85) e resultados não significativos *versus* dapagliflozina (OR 1,00; IC95% 0,83 a 1,20).

Os resultados relativos à hospitalização do estudo DAPA-CKD foram publicados após a data de *cut-off* da RSL, pelo que foram incluídos na rede de evidência como análise de sensibilidade.

Jardiance (Empagliflozina)

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de empagliflozina em comparação com dapagliflozina em relação a hospitalização.

Deterioração da função renal – importante (5)

Os dados comparativos indiretos para esta medida de avaliação foram incluídos na avaliação da medida composta progressão para a falência renal/doença renal em estágio terminal.

Em suma, não ficou demonstrado valor terapêutico acrescentado neste indicador.

Medidas de segurança

Não foram incluídos dados comparativos indiretos para nenhuma das medidas de segurança consideradas.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

Para a comparação direta a qualidade da evidência foi classificada como moderada e a certeza da evidência como baixa.

Relativamente à comparação indireta a qualidade da evidência submetida foi classificada como baixa para todas as medidas de resultado.

A qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados.

Esta classificação 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

Analisou-se o benefício adicional de empagliflozina no “tratamento da doença renal crônica em adultos”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de empagliflozina na subpopulação: doentes adultos com doença renal crônica, em que a intervenção era empagliflozina + terapêutica padrão otimizada, e os comparadores dapagliflozina e terapêutica padrão otimizada.

O TAIM submeteu o estudo EMPA-KIDNEY, multicêntrico, aleatorizado, controlado por placebo, em dupla ocultação, que comparou empagliflozina vs. placebo, para avaliar o efeito do tratamento na progressão da doença renal e cardiovascular, e o perfil de segurança do medicamento, em doentes com DRC com risco de progressão.

Trata-se de um ensaio clínico, multicêntrico, aleatorizado e controlado por placebo, de fase 3, realizado em 241 centros de oito países, incluindo 6.609 doentes adultos com TFGe de >20 a <45 mL/min por 1,73 m², ou de >45 a <90 mL/min por 1,73 m² com uma relação albumina/creatinina urinária (UACR) de 200 mg/g ou superior, na triagem. Os participantes do estudo foram randomizados (1:1) para receber 10 mg de empagliflozina por via oral, uma vez ao dia, ou placebo correspondente.

A medida de resultado primária foi o tempo até à primeira ocorrência de qualquer dos componentes de um evento composto de: progressão da doença renal (doença renal em estadio terminal definida como o início da diálise de manutenção ou realizar um transplante renal, decline sustentado da TFGe para valores <10 mL/min/1,73m², morte renal ou declínio sustentado ≥40% na TFGe desde a randomização) ou morte cardiovascular.

A medida de resultado composta, progressão da doença renal ou morte por causa cardiovascular, ocorreu em 432 de 3.304 doentes (13,1%) no grupo de empagliflozina e em 558 de 3.305 doentes (16,9%) no grupo placebo, correspondendo a uma redução de 28% no grupo empagliflozina (razão de riscos (HR) 0,72; IC95% 0,64 a 0,82; p <0,0001).

Em relação aos componentes do evento primário, observou-se declínio sustentado $\geq 40\%$ da TFGe desde a aleatorização, em 293 (8,9%) dos doentes no grupo empagliflozina e em 373 (11,3%) doentes no grupo placebo, HR 0,70; IC95% 0,61 a 0,81, $p < 0,0001$; falência renal em 157 (4,8%) dos doentes no grupo empagliflozina e em 221 (6,7%) doentes no grupo placebo, HR 0,69; IC95% 0,56 a 0,84, $p = 0,0003$; a morte cardiovascular ocorreu em 59 (1,8%) dos doentes no grupo empagliflozina e em 69 (2,1%) doentes no grupo placebo, HR 0,84; IC95% 0,69 a 1,19, $p = 0,3366$. Assim, os resultados do efeito do tratamento no evento composto primário, parecem ser sobretudo influenciados pelo efeito na progressão da doença renal crónica.

Foi realizada uma análise exploratória por ano, desde a aleatorização, para avaliar o efeito do tratamento ao longo do tempo; os resultados foram consistentes, razão de riscos (HR) 0,73; (IC95% 0,57 a 0,94) no primeiro ano, HR 0,68; (IC95% 0,57 a 0,82) no segundo ano e HR 0,77; (IC95% 0,61 a 0,98) depois, ($p = 0,7241$).

A interrupção precoce do estudo por benefício pode ter sobrestimado os resultados, dificultando a valorização dos intervalos de confiança 95% (e, conseqüentemente, a determinação da magnitude do efeito do tratamento).

o TAIM optou por medidas de efeito compostas que dificultam a interpretação dos resultados.

A incidência de eventos adversos, eventos adversos graves, e de mortalidade ou descontinuação de tratamento por eventos adversos, foi semelhante à do grupo comparador. De salientar, a interrupção precoce do estudo por benefício aumenta a incerteza em termos de segurança.

Face à ausência de evidência comparativa direta entre o medicamento em avaliação e os comparadores definidos na matriz de avaliação, foram considerados os resultados da comparação indireta, nomeadamente de uma revisão sistemática da literatura e meta-análise em rede (NMA), que tiveram como objetivo avaliar a eficácia e segurança comparativas de empagliflozina + terapêutica padrão otimizada face a dapagliflozina + terapêutica padrão otimizada.

Existiu heterogeneidade entre os estudos considerados para a meta-análise em rede relativamente a características clínicas, nomeadamente na definição do estadió de doença renal crónica, presença de

diabetes *mellitus* tipo 2, presença de insuficiência cardíaca ou doença cardiovascular. Não foi possível avaliar a inconsistência da rede de evidência.

Os resultados relativos à hospitalização do estudo DAPA-CKD foram publicados após a data de *cut-off* da RSL, pelo que foram incluídos na rede de evidência como análise de sensibilidade.

O período de seguimento para análise das medidas de resultado variou entre estudos, no entanto a NMA assume que a taxa de eventos é constante ao longo do tempo.

Os resultados não demonstram benefício adicional de empagliflozina em comparação com dapagliflozina relativamente a nenhuma das medidas de resultado consideradas para a avaliação na indicação proposta.

A comparação indireta baseia-se num reduzido número de ensaios, na maioria inferior a dez e num número reduzido de eventos. A opção por medidas de efeito compostas dificulta a interpretação dos resultados.

Não foram incluídos dados comparativos indiretos para medidas identificadas como críticas, nomeadamente qualidade de vida, mortalidade atribuída a efeitos adversos, descontinuação por eventos adversos e efeitos adversos graves.

9. Valor terapêutico acrescentado

Analisou-se pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de empagliflozina, no “tratamento da doença renal crónica em adultos.”

Concluiu-se que, na população de adultos com doença renal crónica, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de empagliflozina relativamente a terapêutica padrão otimizada.

Não foi demonstrado benefício adicional de empagliflozina mais terapêutica padrão otimizada, em relação ao comparador dapagliflozina mais terapêutica padrão otimizada. Contudo, observou-se a utilidade deste tratamento, pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 14.º, n.º 3, alínea b) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- No estudo EMPA-KIDNEY, multicêntrico de fase 3, controlado por placebo, que comparou empagliflozina + terapêutica padrão otimizada com terapêutica padrão otimizada, a progressão da doença renal ou morte por causa cardiovascular, ocorreu em 432 de 3.304 doentes (13,1%) no grupo de empagliflozina e em 558 de 3.305 doentes (16,9%) no grupo placebo, correspondendo a uma redução de 28% no grupo empagliflozina (razão de riscos (HR) 0,72; IC95% 0,64 a 0,82; $p < 0,0001$). Em relação aos componentes do evento primário, observou-se declínio sustentado $\geq 40\%$ da TFGe desde a aleatorização, em 293 (8,9%) dos doentes no grupo empagliflozina e em 373 (11,3%) doentes no grupo placebo, HR 0,70; IC95% 0,61 a 0,81, $p < 0,0001$; falência renal em 157 (4,8%) dos doentes no grupo empagliflozina e em 221 (6,7%) doentes no grupo placebo, HR 0,69; IC95% 0,56 a 0,84, $p = 0,0003$; a morte cardiovascular ocorreu em 59 (1,8%) dos doentes no grupo empagliflozina e em 69 (2,1%) doentes no grupo placebo, HR 0,84; IC95% 0,69 a 1,19, $p = 0,3366$. Assim, os resultados do efeito do tratamento no evento composto primário, parecem ser sobretudo influenciados pelo efeito na progressão da doença renal crónica.
- Na comparação indireta relativamente à medida de resultado composta progressão para a falência renal/doença renal em estadio terminal, a empagliflozina demonstrou superioridade estatisticamente significativa relativamente a placebo (razão de chances (OR) 0,69; IC95% 0,56 a 0,86) e sem significado estatístico *versus* dapagliflozina (OR 1,05; IC95% 0,75 a 1,46).
- Na comparação indireta, considerando a hospitalização por todas as causas, verificou-se superioridade estatisticamente significativa de empagliflozina relativamente a placebo (OR 0,87; IC95% 0,79 a 0,95) e sem diferença estatística *versus* dapagliflozina (OR 1,07; IC95% 0,91 a 1,26).
- Na comparação indireta considerando a hospitalização por insuficiência cardíaca (IC), empagliflozina mostrou superioridade estatisticamente significativa relativamente a

placebo (OR 0,74; IC95% 0,65 a 0,85) e sem diferença estatística *versus* dapagliflozina (OR 1,00; IC95% 0,83 a 1,20).

- O perfil de segurança de empagliflozina foi semelhante ao placebo.

10. Avaliação económica

O medicamento Jardiance apresenta uma redução do custo de tratamento inferior no mínimo em 10%, face ao custo de tratamento do medicamento comparador, Forxiga, comprovando a sua vantagem económica, de acordo com o disposto na alínea b) do n.º 3 do artigo 14.º, do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

No âmbito das negociações com o titular de AIM foram acordadas melhores condições para o SNS.

11. Conclusões

Concluiu-se que, na população de adultos com doença renal crónica, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de empagliflozina relativamente a terapêutica padrão otimizada.

Não foi demonstrado benefício adicional de empagliflozina mais terapêutica padrão otimizada, em relação ao comparador dapagliflozina mais terapêutica padrão otimizada. Contudo, a Comissão ficou convencida da utilidade deste tratamento, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 14.º, n.º 3, alínea b) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do pelo SNS, tendo o mesmo sido objeto 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

DOSSIER CLÍNICO DE JARDIANCE® (EMPAGLIFLOZINA) para o tratamento da doença renal crónica, Boehringer Ingelheim, outubro 2023

Clinical Study Report, A multicentre international randomized parallel group double-blind placebo-controlled clinical trial of EMPAGliflozin once daily to assess cardio-renal outcomes in patients with chronic KIDNEY disease, c37800399-01, EMPA-KIDNEY, 28 October 2022

Systematic literature review and network meta-analysis for treatment of patients with chronic kidney disease with and without comorbidities, Boehringer Ingelheim, 28 February 2023
