RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

JARDIANCE (EMPAGLIFLOZINA)

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

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

10/04/2024

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 01/04/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Empagliflozina

Nome do medicamento: Jardiance

Apresentação(ões):

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

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

Jardiance - 30 Unidades, Comprimido revestido por película, 25 mg, registo 5607429

Titular da AIM: Boehringer Ingelheim International GmbH

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento de doentes adultos com insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção superior a 40%.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Jardiance (Empagliflozina) foi sujeito a avaliação de comparticipação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: tratamento de doentes adultos com insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção superior a 40%.

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

2

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

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

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

Apesar da recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

Em Portugal, a insuficiência cardíaca (IC) é um problema de saúde pública, atingindo um elevado número de pessoas, e associando-se a internamentos recorrentes, bem como a morbilidade e mortalidade elevadas1. A IC é geralmente dividida em IC com fração de ejeção reduzida (fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) ≤40%), IC com fração de ejeção ligeiramente reduzida (FEVE 41%-49%), e IC com fração de ejeção preservada, caso o doente apresente sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e uma fração de ejeção normal ou quase normal (≥ 50%). Estima-se que em Portugal em 2018 a prevalência de IC com fração de ejeção preservada seja de 159.717 doentes. Numa perspetiva de longo prazo, estima-se que a prevalência de IC em Portugal continental aumente em cerca de 30% em 2035 e 33% em 2060, relativamente a 2011, com um número de doentes com IC com fração de ejeção preservada de 196 129 e 204 390 em 2035 e 2060, respetivamente.

A IC é um problema significativo e crescente de saúde pública. Em cada ano, a IC tem um impacto de 108 mil milhões de dólares/ano na economia mundial, sendo que 60-70% destes custos são relativos a hospitalizações2,3. Apesar das terapêuticas disponíveis, a mortalidade permanece muito elevada, com mais de 50% dos doentes a não sobreviver nos cinco anos após o diagnóstico da doença4,5,6. Em 2035 é expetável que em Portugal o número de doentes em ambulatório com IC em classe II da NYHA ascenda a 112 781 e em classes III e IV ascenda a mais de 136 000 indivíduos1. As classes III e IV de NYHA correspondem a fases mais graves da doença, que se encontram associadas a um maior número de

internamentos, logo a um impacto superior sobre o sistema nacional de saúde1. Em conclusão, estimase que as hospitalizações e a mortalidade associadas à insuficiência cardíaca aumentem significativamente o seu peso pessoal e familiar, bem como o seu impacto económico para a sociedade em geral e, em particular, para o Serviço Nacional de Saúde.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

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

Em Portugal, no que respeita ao tratamento da IC com fracção de ejeção ligeiramente reduzida (FEVE 41%-49%), as recomendações atuais para abordagem farmacológica incluem a seguinte classe de medicamentos: diuréticos da ansa em doentes com sinais de congestão para controlo de IC sintomática. Adicionalmente, a utilização de IECA, ntagonista do recetor da angiotensina, BB, ARM ou ARNI podem também ser considerados.

Quanto ao tratamento de doentes com IC com fração de ejeção preservada, as recomendações atuais para abordagem farmacológica incluem: diuréticos da ansa em doentes com sinais de congestão para controlo de IC sintomática; considerar a adição de antagonistas do receptor da aldosterona em doentes com fracção de ejecção ≥ 45%, BNP elevados ou internamento por IC no último ano, TFG > 30 mL/minuto, creatinina < 2.5 mg/dL (ou < 2 mg/dL em mulheres), e potássio < 5 mEg/L.

Nos doentes com hipertensão arterial apesar do uso de um diurético tiazídico, considera-se a adição de IECAs ou beta-bloqueantes como terapêutica anti-hipertensora adicional.

Adequação das apresentações à posologia¹

De acordo com o ponto 1.1. do ANEXO à Portaria nº 1471/2004, de 21 de dezembro, na sua redação atual, que estabelece os princípios e regras a que deve obedecer a dimensão das embalagens dos medicamentos susceptíveis de comparticipação pelo Estado no respetivo preço. A apresentação disponível é de 30 unidades, comprimido revestido por película, 10 mg. A dose recomendada é de 10 mg de empagliflozina, uma vez por dia.

Considera-se assim, demonstrada a adequação da dimensão de embalagem, ao abrigo da legislação em vigor.

Horizonte temporal

A insuficiência cardíaca é uma doença incurável, sendo expectável que os doentes a apresentem desde o momento do diagnóstico até ao final da vida. No entanto, o medicamento empagliflozina nesta indicação foi estudado durante 52 semanas, pelo que esse corresponde ao horizonte temporal conhecido das consequências do medicamento.

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento1

Estima-se que em Portugal em 2018 a prevalência de IC com fração de ejeção preservada seja de 159.717 doentes. Numa perspetiva de longo prazo, estima-se que a prevalência de IC em Portugal continental aumente em cerca de 30% em 2035 e 33% em 2060, relativamente a 2011, com um número de doentes com IC com fração de ejeção preservada de 196 129 e 204 390 em 2035 e 2060, respetivamente. Destes doentes, apenas uma parte apresentará doença sintomática apesar de terapêutica otimizada, pelo que existe incerteza quanto ao número total de doentes elegíveis.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

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

A Tabela 1 mostra as populações e os comparadores selecionados para avaliação de empagliflozina.

Tabela 1: Populações e comparadores selecionados

	População	Intervenção	Comparador
sinto	ntes com insuficiência cardíaca crónica omática com fracção de ejecção erior a 40%	 Empagliflozina + Terapêutica padrão otimizada* 	Terapêutica padrão otimizada*

^{*} Para definição de terapêutica padrão otimizada ver pontos 2.4. a 2.6.

Termos de comparação

Tabela 2: termos de comparação

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

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas *medidas de resultado* foram classificadas por grau de importância em "críticos" e "importantes mas não críticos".

Tabela 3: Medidas de resultados e classificação da sua importância

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

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu o *Clinical Study Report* de um único estudo (estudo 1245.110 – EMPEROR-Preserved)² que foi considerado relevante para a presente avaliação.

Estudo 1245.110 (EMPEROR-Preserved)²

Desenho de estudo

O estudo 1245.110 (EMPEROR-Preserved)² foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 622 centros de 23 países (10 países europeus, 4 países da América Latina, 4 países asiáticos, EUA, Canadá, Índia, África do Sul e Austrália, Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 5998 doentes adultos, com insuficiência cardíaca crónica classe II, III ou IV NYHA, e uma fração de ejeção superior a 40%, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem empagliflozina na dose de 10 mg uma vez por dia (n= 2997) ou placebo (n= 2991), ambos em associação com terapêutica padrão otimizada, e avaliou a um evento composto de agravamento da insuficiência cardíaca (com hospitalização para a insuficiência cardíaca) ou morte cardiovascular.

O desenho do estudo 1245.110 (EMPEROR-Preserved) está representado na Figura 1.

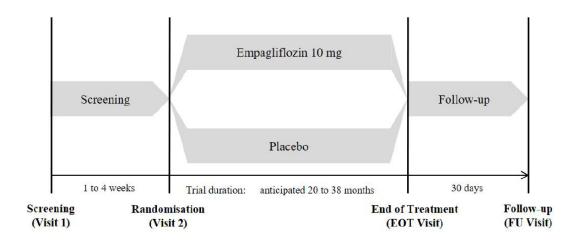


Figura 1: Desenho do estudo 1245.110 (EMPEROR-Preserved)

Fonte: Extraído de referência 2

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes adultos (≥18 anos), com história documentada de insuficiência cardíaca crónica há pelo menos 3 meses.

Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar uma fração de ejeção (LVEF) superior a 40%, que tinha de estar documentada antes da aleatorização e atualmente com uma insuficiência cardíaca nos estádios II a IV NYHA. Para serem incluídos os doentes tinham ainda de apresentar os seguintes critérios: um péptido natriurético pro tipo-b N-terminal (NT-proBNP) superior a 300 pg/mL nos doentes sem

fibrilação auricular ou flutter auricular, ou superior a 900 pg/mL nos doentes com fibrilhação auricular, alterações estruturais cardíacas (aumento da auricula esquerda e/ou hipertrofia ventricular esquerda) ou hospitalização por insuficiência cardíaca nos últimos 12 meses. Apenas foram incluídos os doentes com um índice de massa corporal (IMC) inferior a 45 kg/m².

Os doentes medicados com diuréticos orais de acordo com as recomendações locais e ao critério do investigador, tinham de ter recebido uma dose estável na semana anterior.

Foram excluídos os doentes que receberam um inibidor SGLT2 nas últimas 12 semanas; com hipotensão sintomática ou uma sistólica inferior a 100 mm Hg; com pressão arterial sistólica igual ou superior a 180 mm Hg; com insuficiência cardíaca aguda (descompensada) na última semana, requerendo diuréticos, inotrópicos, ou vasodilatadores endovenosos; com enfarte do miocárdio, ou cirurgia cardiovascular major, AVC ou acidente isquémico transitório nos últimos 90 dias; com revascularização coronária (cirúrgica) nos últimos 90 dias; com implantação de CID nas últimas 12 semanas ou CRT implantado; com insuficiência cardíaca devido a cardiomiopatia restritiva, pericardite constritiva, cardiomiopatia hipertrófica (obstrutiva), ou doença valvular primária não corrigida; com fibrilação ou flutter auricular com FC superior a 110bpm. Foram ainda excluídos os doentes com neoplasias ativas, disfunção hepática, doenças hematológicas, ou insuficiência renal com um eGFR inferior a 20 mL/min/1,73 m² por CKD-EPI.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

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

A aleatorização foi estratificada por história prévia de diabetes de tipo 2 (não diabetes vs pré-diabetes vs diabetes), região geográfica (América do Norte vs. América Latina vs. Europa vs. Ásia vs outras), e eGFR (<60 vs ≥60), e fração de ejeção (<50% vs. ≥50%). O braço a que os doentes estavam alocados era oculto para promotor, doentes, investigadores e monitores.

Procedimentos

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

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

Tabela 4: procedimentos do estudo

Trial Period	Scree ning ¹						R	andom	ised Trea	tment P	eriod ²							ow-Up riod ³
Visit	1	2	3	4	5 Phone call	6	7 Phone call	8	9 Phone call	10	11 Phone call	12	13 Phone call	14	15 Phone call	16	EOT Visit	FU Visit ³
Trial week	-3	1	4	12	22	32	42	52	64	76	88	100	112	124	136	148	EOT Visit	EOT + 30 days
Days from Randomisation Visit window ⁴	-28 to -4	1	29 ±7	85 ±7	155 ±7	225 ±7	295 ±7	365 ±7	449 ±7	533 ±7	617 ±7	701 ±7	785 ±7	869 ±7	953 ±7	1037 ±7		 ±7
Fasting status ⁵	NF	F	NF	NF	-	NF		NF	-	NF	-	NF	-	NF	-	NF	F	F
Informed consent 6	x																	
In-/exclusion criteria	X	x																
Medical pistory/ Concomitant diagnoses	x																	
Screening (register in IRT)	x																	
Randomisation (via IRT)		x																
Demographics ⁷	x																	
NYHA classification	x	x	x	x		x		x		x		x		x		x	x	x
Physical exam		x				x		x		x		x		x		x	x	
Clinical routine exam ⁸		x	x	x		x		x		x		x		x		x	x	
Vital signs 9	x	x	x	x		x		x		x		x		X		x	x	x
Height	x																	

Trial Period	Scree ning ¹						Ra	ndomi s	ed Treati	nent Pe	eriod ²						Follo Peri	w-Up iod ³
Visit	1	2	3	4	5 Phone call	6	7 Phone call	8	9 Phone call	10	11 Phone call	12	13 Phone call	14	15 Phone call	16	EOT Visit	FU Visit ³
Trial week	-3	1	4	12	22	32	42	52	64	76	88	100	112	124	136	148	EOT Visit	EOT + 30 days
Days from Randomisation Visit window ⁴	-28 to -4	1	29 ±7	85 ±7	155 ±7	225 ±7	295 ±7	365 ±7	449 ±7	533 ±7	617 ±7	701 ±7	785 ±7	869 ±7	953 ±7	1037 ±7		 ±7
Fasting status ⁵	NF	F	NF	NF	-	NF		NF	-	NF	-	NF	-	NF	-	NF	F	F
Weight	X	X	X	X		X		X		X		X		X		X	X	X
Concomitant therapy	X	X	x	X		X		X		X		X		X		X	X	X
Assessment of endpoints ^{10, 11}			X	X	x	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-lead ECG 12	X																X	
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
KCCQ		X		X		X		X									X	X
EQ-5D		X		X		X		X				X				X	X	X
HCRU		X	X	X		X		X		X		X		X		X	X	
Urine pregnancy test ¹³	х	X	х	х		Х		X		х		х		X		х	Х	
Safety lab test	X^{14}	X	X	X		X		X		X		X		X		X	X	X
NT-proBNP	X	X	X	X				X				X					X	X
High-sensitivity TroponinT		X																
HbA _{lc} ¹⁵	X	X		X		X		X		X		X		X		X	X	

Trial Period	Scree ning ¹						Ra	ndomis	ed Treati	nent Pe	riod ²						Follo Peri	w-Up iod ³
Visit	1	2	3	4	5 Phone call	6	7 Phone call	8	9 Phone call	10	11 Phone call	12	13 Phone call	14	15 Phone call	16	EOT Visit	FU Visit ³
Trial week	-3	1	4	12	22	32	42	52	64	76	88	100	112	124	136	148	EOT Visit	EOT + 30 days
Days from Randomisation Visit window ⁴	-28 to -4	1	29 ±7	85 ±7	155 ±7	225 ±7	295 ±7	365 ±7	449 ±7	533 ±7	617 ±7	701 ±7	785 ±7	869 ±7	953 ±7	1037 ±7		 ±7
Fasting status ⁵	NF	F	NF	NF	-	NF		NF	-	NF	-	NF	-	NF	-	NF	F	F
Lipid profile panel		X						X				X					X	X
eGFR (CKD-EPIcr formula)	x	X	X	X		X		X		X		X		X		X	X	X
UACR	X	X	X	X		X		X		X		X		X		X	X	X
PK sampling (substudy) ¹⁶				X														
Sampling for biobanking of serum/plasma/urine/ DNA (optional, required separate informed consent) ¹⁷		X ¹⁸		х				х										
Dispense trial medication ¹⁹		х	X	X		X		х		X		х		х		х		
Return medication/ medication compliance check			x	X		X		х		X		х		X		X	X	

Fonte: Extraído de referência 2

Medidas de resultado

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

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

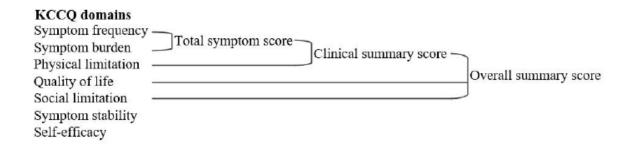
O estudo incluiu ainda um conjunto de medidas de eficácia exploratórias, que incluíram tempo até uma medida composta de diálise crónica, transplante renal ou redução sustida da filtração glomerular; tempo até à primeira hospitalização por insuficiência cardíaca; tempo até à morte cardiovascular; tempo até à morte de todas as causas; tempo até ao início de diabetes, variação, entre o basal e a semana 52, na pontuação total de sintomas do questionário *Kansas City Cardiomyopathy* (KCCQ), e ocorrência de hospitalização por todas as causas (primeira e recorrente).

O KCCQ é um questionário de auto-preenchimento com 23 itens, que avalia limitações físicas, sintomas (frequência, gravidade, e variação ao longo do tempo), limitações sociais, auto-eficácia, e qualidade de

vida em doentes com insuficiência cardíaca. É pontuado entre 0 e 100, com pontuações mais altas indicando menos sintomas, e uma variação de 5 pontos sendo considerada clinicamente significativa.

Os domínios do KCCQ são apresentados na Figura 2.

Figura 2: Domínios do questionário KCCQ



Fonte: Extraído de referência 2

Análise estatística

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

Estimou-se que seria necessário incluir 4126 doentes (com a opção de aumentar para 6000 doentes se o número de eventos primários fosse inferior ao esperado), e 841 eventos de eficácia primária, para detetar uma diferença de 20% entre grupos de tratamento (razão de riscos 0,80), com um poder de 90%, a um nível de significância bilateral de 0,05, assumindo incidência anual de eventos no grupo placebo de 10%. Estimou-se um período de recrutamento de 18 meses, e de seguimento de 20 meses. Por número de eventos primários inferior ao esperado o tamanho da amostra foi depois aumentado para 5750.

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

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

A estratégia planeada de testes está representada na Figura 3.

1245.110 (HFpEF) Overall $\alpha = 0.05$ (2-sided) Primary endpoint: Time to first CV death or HHF 2-sided $\alpha = 0.0496^2$ if trial not stopped early at interim (or 1-sided 0.0012 if stopped early at interim) Key secondary endpoint 1: First and recurrent HHF 2-sided 0.001 (or 1-sided 0.0001²) Key secondary endpoint 2: 2-sided 0.04862 eGFR slope (or 1-sided 0.00092) 2-sided 0.001 or 1-sided 0.0001²)

Figura 3: Estratégia hierarquizada de testes

Fonte: Extraído de referência 2

Resultados

O estudo teve lugar em 23 países (Portugal não participou), tendo-se iniciado a 27 de Março de 2017 e com data de corte de 26 de Abril de 2021.

Fluxo de doentes

O estudo 1245.110 (EMPEROR-Preserved) incluiu 5988 doentes, dos quais 2997 foram alocados a empagliflozina e 2991 doentes foram alocados a placebo. Todos os doentes receberam a medicação de estudo.

Durante o período de estudo, descontinuaram tratamento 943 doentes (31,5%) no grupo placebo e 945 doentes (31,5%) no grupo empagliflozina, a maioria por eventos adversos (18,8%), sendo 8,2% eventos adversos fatais, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento.

Estes dados são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Fluxo de doentes

	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)	Total N (%)
Screened			11583
Randomised	2991 (100.0)	2997 (100.0)	5988 (100.0)
Final vital status known	2972 (99.4)	2980 (99.4)	5952 (99.4)
Alive	2527 (84.5)	2543 (84.9)	5070 (84.7)
Deceased	445 (14.9)	437 (14.6)	882 (14.7)
Vital status unknown	19 (0.6)	17 (0.6)	36 (0.6)
Completed trial or died ¹	2903 (97.1)	2913 (97.2)	5816 (97.1)
Prematurely discontinued trial	88 (2.9)	84 (2.8)	172 (2.9)
Consent withdrawn	25 (0.8)	27 (0.9)	52 (0.9)
Site closure ²	15 (0.5)	8 (0.3)	23 (0.4)
Limited follow-up agreed ³	33 (1.1)	25 (0.8)	58 (1.0)
Lost to follow-up to the primary endpoint ⁴	15 (0.5)	24 (0.8)	39 (0.7)
Treated	2989 (100.0)	2996 (100.0)	5985 (100.0)
Not prematurely discontinued from trial medication	2046 (68.5)	2051 (68.5)	4097 (68.5)
Prematurely discontinued study medication	943 (31.5)	945 (31.5)	1888 (31.5)
Adverse event	553 (18.5)	575 (19.2)	1128 (18.8)
Non-fatal events	309 (10.3)	326 (10.9)	635 (10.6)
Worsening of HF	26 (0.9)	21 (0.7)	47 (0.8)
Worsening of other pre-existing disease	47 (1.6)	49 (1.6)	96 (1.6)
Other	236 (7.9)	256 (8.5)	492 (8.2)
Fatal events	244 (8.2)	249 (8.3)	493 (8.2)
Worsening of HF	57 (1.9)	36 (1.2)	93 (1.6)
Worsening of other pre-existing disease	8 (0.3)	13 (0.4)	21 (0.4)
Other	179 (6.0)	200 (6.7)	379 (6.3)
Non-compliance with protocol	30 (1.0)	24 (0.8)	54 (0.9)
Lost to follow-up	6 (0.2)	16 (0.5)	22 (0.4)
Patient refusal to continue, not due to AE	304 (10.2)	284 (9.5)	588 (9.8)
Other reason	44 (1.5)	45 (1.5)	89 (1.5)
Reason missing ⁵	6 (0.2)	1 (<0.1)	7 (0.1)

¹ Patients with primary event (HHF or CV death) or follow-up for the primary endpoint until study end/death.

² Including patients from Site no. 1156007 (see Section 9.6) and closed sites (who did not complete the trial or die and did not withdraw consent).

³ Patients not from a closed site who discontinued all trial activities but did not withdraw consent to vital status collection at treatment termination.

Other patients with incomplete follow-up for the primary endpoint.

⁵ Includes 7 patients from closed sites.

Características basais dos doentes

A idade média era de 71,9 anos, e 64,1% tinha 70 ou mais anos. A maioria dos doentes era de raça branca (75,9%) ou asiática (13,8%). A maioria dos doentes (81,5%) apresentavam insuficiência cardíaca NYHA em estadio III. Do total, 18,1% apresentavam insuficiência cardíaca NYHA estadio III. A média da LVEF foi de 54,3%. A maioria apresentava insuficiência cardíaca de etiologia isquémica (35,4%), ou hipertensiva (36,5%). Apresentava história de fibrilhação auricular 51,1% dos doentes, e 6,8% apresentava história de flutter auricular. Do total, 50,9% tinham diabetes de tipo 2. Do total, 82,6% dos doentes estava medicado com IECA ou ARA, 89,3% com um beta-bloqueante, 46,0% com um antagonista dos recetores mineralocorticóides, 75,5% com um diurético de ansa, e 12,3% com glicósidos cardíacos. Não se observaram diferenças significativas nas características demográficas e clínicas entre grupos de tratamento.

As características demográficas e clínicas das populações incluídas no estudo 1245.110 (EMPEROR-Preserved), por grupo de tratamento encontram-se nas Tabelas 6 e 7.

Tabela 6: Características demográficas das populações

	Placebo	Empa 10 mg	Total
Number of patients, N (%)	2991 (100.0)	2997 (100.0)	5988 (100.0)
Sex, N (%)			
Male	1653 (55.3)	1659 (55.4)	3312 (55.3)
Female	1338 (44.7)	1338 (44.6)	2676 (44.7)
Race (summary), N (%)			
White	2256 (75.4)	2286 (76.3)	4542 (75.9)
Black/African American	125 (4.2)	133 (4.4)	258 (4.3)
Asian	411 (13.7)	413 (13.8)	824 (13.8)
Other including mixed race	198 (6.6)	164 (5.5)	362 (6.0)
Ethnicity, N (%)			
Not Hispanic/Latino	2236 (74.8)	2227 (74.3)	4463 (74.5)
Hispanic/Latino	754 (25.2)	770 (25.7)	1524 (25.5)
Region, N (%)			
North America	359 (12.0)	360 (12.0)	719 (12.0)
Latin America	757 (25.3)	758 (25.3)	1515 (25.3)
Europe	1343 (44.9)	1346 (44.9)	2689 (44.9)
Asia	343 (11.5)	343 (11.4)	686 (11.5)
Other	189 (6.3)	190 (6.3)	379 (6.3)
Age [years], mean (SD)	71.9 (9.6)	71.8 (9.3)	71.9 (9.4)
Age [years], N (%)			
<50	72 (2.4)	67 (2.2)	139 (2.3)
50 to <65	533 (17.8)	527 (17.6)	1060 (17.7)
65 to <75	1092 (36.5)	1122 (37.4)	2214 (37.0)
75 to <85	1088 (36.4)	1103 (36.8)	2191 (36.6)
≥85	206 (6.9)	178 (5.9)	384 (6.4)
Age [years], N (%)			
<70	1084 (36.2)	1066 (35.6)	2150 (35.9)
≥70	1907 (63.8)	1931 (64.4)	3838 (64.1)

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

Tabela 7: Caracteristicas clínicas das populações

	Placebo	Em	pa 10 mg	Total
Number of patients, N (%)	2991 (100.0)	299	97 (100.0)	5988 (100.0)
LVEF [%], mean (SD)	54.3 (8.8)	54	4.3 (8.8)	54.3 (8.8)
<50%, N (%)	988 (33.0)	99	95 (33.2)	1983 (33.1)
50 to <60%, N (%)	1030 (34.4)	10	28 (34.3)	2058 (34.4)
≥60%, N (%)	973 (32.5)	97	74 (32.5)	1947 (32.5)
NT-proBNP [pg/mL]				
All patients, median (Q1, Q3)	946 (498, 1725)	994 ((501, 1740)	974 (499, 1731)
Patients with no atrial fibrillation or flutter from baseline ECG, N	1966		1924	3890
Median (Q1, Q3)	643 (386, 1212)	654 ((380, 1197)	649 (382, 1200)
Patients with atrial fibrillation or flutter from baseline ECG, N	1016		1064	2080
Median (Q1, Q3)	1582 (1132, 2366)	1611 ((1135, 2312)	1603 (1134, 2339)
Patients with history of atrial fibrillation or flutter ¹ , N (%)	1559 (52.1)	1	1576 (52.6)	3135 (52.4)
Investigator-reported medical history				
Atrial fibrillation	1510 (50.5)	1	1543 (51.5)	3053 (51.0)
Atrial flutter	200 (6.7)		206 (6.9)	406 (6.8)
Baseline ECG	1016 (34.0)	1	1064 (35.5)	2080 (34.7)
Atrial flutter	41 (1.4)		54 (1.8)	95 (1.6)
Atrial fibrillation	986 (33.0)	1	1033 (34.5)	2019 (33.7)
Patients with history of atrial fibrillation ¹	1514 (50.6)	1	1543 (51.5)	3057 (51.1)
Diabetes status				
Without diabetes, N (%)	1519 (50.8)	1	1531 (51.1)	3050 (50.9)
Without diabetes or pre-diabetes, N (%)	540 (18.1)		530 (17.7)	1070 (17.9)
With pre-diabetes ² , N (%)	979 (32.7)	1	1001 (33.4)	1980 (33.1)
With diabetes, N (%)	1472 (49.2)	1	1466 (48.9)	2938 (49.1)
T2DM ³ , N (%)	1467 (49.0)	1	1461 (48.7)	2928 (48.9)
Investigator-reported medical history	1329 (44.4)	1	1322 (44.1)	2651 (44.3)
Previously undiagnosed diabetes	138 (4.6)		139 (4.6)	277 (4.6)
Number of patients, N (%)	2991	(100.0)	2997 (100.0)	5988 (100.0)
NYHA class at baseline, N (%)				
I	1 (<	0.1)	3 (0.1)	4 (0.1)
П	2451	(81.9)	2432 (81.1)	4883 (81.5)
III	531	(17.8)	552 (18.4)	1083 (18.1)
IV	8 (0.3)	10 (0.3)	18 (0.3)

Cause of HF, N (%)			
Ischaemic	1038 (34.7)	1079 (36.0)	2117 (35.4)
Hypertensive	1120 (37.4)	1066 (35.6)	2186 (36.5)
Valvular heart disease	168 (5.6)	187 (6.2)	355 (5.9)
Diabetic	58 (1.9)	67 (2.2)	125 (2.1)
Alcoholism	7 (0.2)	6 (0.2)	13 (0.2)
Idiopathic	262 (8.8)	289 (9.6)	551 (9.2)
Other	338 (11.3)	302 (10.1)	640 (10.7)
HHF within 12 months before screening and/or structural heart disease 1 , N (%)			
HHF within 12 months before screening only	187 (6.3)	199 (6.6)	386 (6.4)
Structural heart disease only	2317 (77.5)	2297 (76.6)	4614 (77.1)
Both	482 (16.1)	499 (16.6)	981 (16.4)

Fonte: Modificado de referência 2

Eficácia

Hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular

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

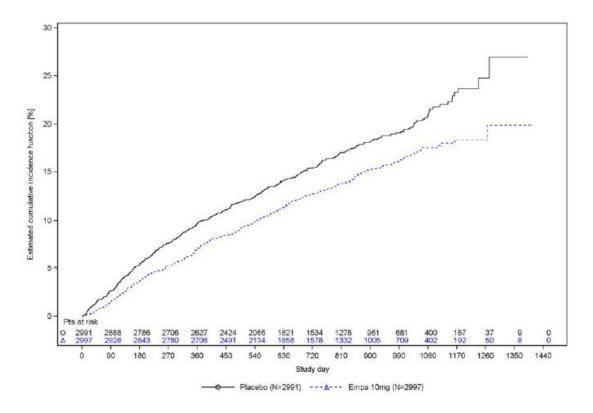
Observaram-se 415 eventos primários (13,8% dos doentes) no grupo empagliflozina e 511 eventos primários (17,1% dos doentes) no grupo placebo (razão de riscos 0,79; IC95% 0,69 a 0,90; p<0,0003), tendo atingido o limiar de significância estatística (0,0497).

Em relação aos componentes do evento primário, observou-se hospitalização por insuficiência cardíaca (primeiro evento secundário principal) em 259 doentes (8,6%) no grupo empagliflozina e em 352 doentes (11,8%) no grupo placebo (razão de riscos 0,73; IC95% 0.61 a 0,88; p <0,0009). Observou-se morte cardiovascular em 219 doentes (7,3%) no grupo empagliflozina e em 244 doentes (8,2%) no grupo placebo (razão de riscos 0,91; IC95% 0,76 a 1,09; p nominal= 0,295).

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

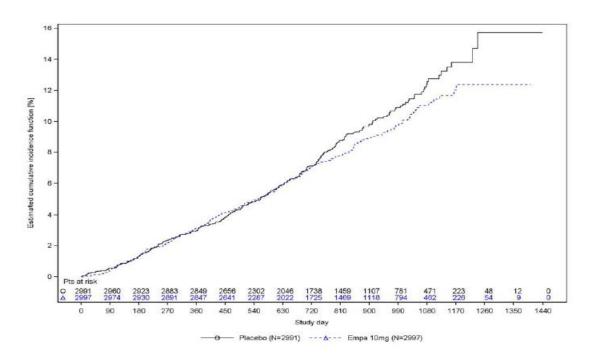
A incidência cumulativa (curvas de Kaplan-Meier) de morte cardiovascular encontra-se na Figura 5.

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



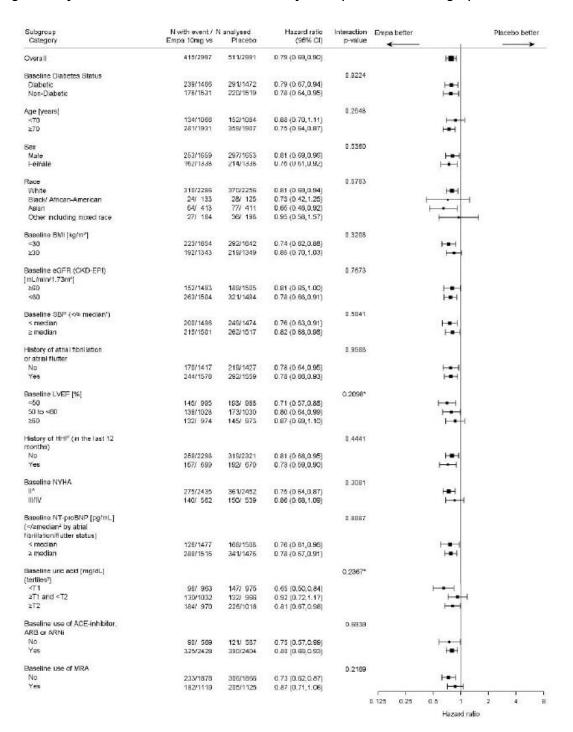
Fonte: Extraído de referência 2

Figura 5: Curvas de Kaplan-Meier de morte cardiovascular'



O efeito do tratamento na medida de eficácia primária em subgrupos préespecificados encontra-se na Figura 6. A superioridade da empagliflozina foi observada em todos os subgrupos.

Figura 6: Efeito do tratamento na medida de eficácia primária em subgrupos



Hospitalizações por insuficiência cardíaca

A primeira medida de eficácia secundária principal foi a ocorrência de hospitalização por insuficiência cardíaca.

A hospitalização por insuficiência cardíaca ocorreu em 259 doentes (8,6%) no grupo empagliflozina e em 352 doentes (11,8%) no grupo placebo (razão de riscos 0,73; IC95% 0.61 a 0,88; p <0,0009), tendo atingido o limiar de significância estatística (0,001).

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

A estimação do declive da variação do eGFR em relação ao basal foi de -1,253 (IC95% -1,465 a -1,041) no grupo empagliflozina, e de -2,616 (IC95% -2,827 a -2,405) no grupo placebo, com uma diferença entre grupos de 1,363 (IC95% 1,064 a 1,662; p<0,0001), tendo atingido o limiar de significância estatística (0,001).

O histograma dos declives individuais dos doentes mostra um desvio no grupo empagliflozina para declínios de eGFR mais lentos (Figura 7)

0.24 - 0.22 - 0.20 - 0.18 - 0.16 - 0.12 - 0.10 - 0.08 - 0.06 - 0.04 - 0.02 - 0.00 - 0.

Figura 7: Distribuição dos declives da variação do eGFR nos doentes individuais

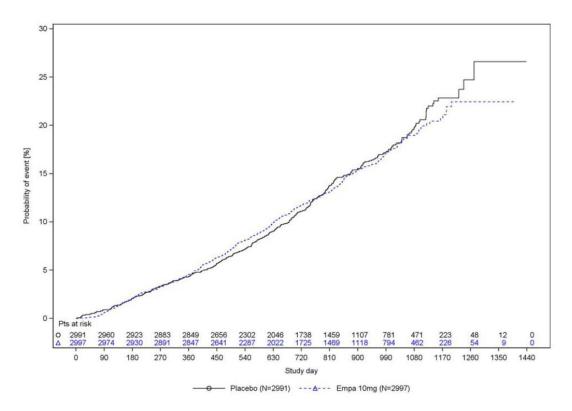
Numa análise exploratória, a variação média do eGFR entre o basal, e as semanas 124, 148, e 172 (agrupadas), mostrou uma redução de -7,3 mL/min/1,73 m² (IC95% -7,9 a -6,6) no grupo empagliflozina, e de -7,8 mL/min/1,73 m² (IC95% -8,4 a -7,1) no grupo controlo.

Mortalidade global

Observou-se uma morte de qualquer causa em 422 doentes (14,1%) no grupo empagliflozina e em 427 doentes (14,3%) no grupo placebo (razão de riscos 1,00; IC95% 0,87 a 1,15; p nominal= 0,989).

As curvas de Kaplan-Meier de mortalidade global são apresentadas na Figura 8.





Mortalidade cardiovascular

Observou-se uma morte de causa cardiovascular em 219 doentes (7,3%) no grupo empagliflozina e em 244 doentes (8,2%) no grupo placebo (razão de riscos 0,91; IC95% 0,76 a 1,09; p nominal= 0,295).

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

1010101010Pts at risk

0 2891 2960 2923 2883 2849 2656 2302 2046 1738 1459 1107 781 471 223 48 12 0 0 0 0 0 0 0 0 0 180 270 380 450 540 630 780 900 990 1080 1170 1280 1350 1440 Study day

- Placebo (N=2991) ----- Empa 10mg (N=2997)

Figura 9: Mortalidade cardiovascular

Fonte: Extraído de referência 2

Variação na pontuação total de sintomas do questionário Kansas City Cardiomyopathy

A variação na pontuação do questionário Kansas City Cardiomyopathy foi uma medida meramente exploratória. Em relação à pontuação de sumário clínico, avaliado na semana 52, incluiu 2333/2997 doentes (77,8%) no grupo empagliflozina, e 2335/2991 doentes (78,1%) no grupo placebo.

A variação, entre o basal e a semana 52, na pontuação de sumário clínico do questionário *Kansas City Cardiomyopathy* foi de 5,03±0,30 no grupo empagliflozina e de 3,66±0,31 no grupo placebo (diferença

1,37; IC95% 0,52 a 2,21; p nominal= 0,0015). A diferença entre grupos é inferior à diferença mínima clinicamente significativa.

O questionário *Kansas City Cardiomyopathy* é um questionário de auto-preenchimento com 23 items que quantifica a função física, sintomas (frequência, gravidade e alteração recente), função social e qualidade de vida. As pontuações são transformadas numa pontuação global que varia entre 0 e 100, com pontuações mais altas refletindo melhor estado de saúde. De acordo com o TAIM, uma variação igual ou superior a cinco pontos no sumário clínico é clinicamente significativa. Assim, a diferença observada (1,37) não tem relevância clínica.

Qualidade de vida avaliada pelo EQ-5D

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

Sintomas de insuficiência cardíaca

Os sintomas de insuficiência cardíaca foram analisados de forma descritiva. Em relação à classe NYHA, foram analisados na semana 52, 2689 doentes (89,7%) no grupo empagliflozina, e 2683 doentes (89,7%) no grupo placebo.

Entre o basal e a semana 52, tiveram uma melhoria de pelo menos um nível na classe NYHA 22,3% no grupo empagliflozina, e 18,3% no grupo placebo. Mantiveram sintomatologia estável 73,9% no grupo empagliflozina, e 76,9% no grupo placebo.

Segurança

Não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento em termos de eventos adversos. Observaram-se eventos adversos em 2574 doentes (85,9%) no grupo empagliflozina, e em 2585 doentes (86,5%) no grupo placebo.

Observaram-se eventos adversos graves em 1436 doentes (47,9%) no grupo empagliflozina e em 1543 (51,6%) no grupo placebo. Destes, 287 eventos adversos (9,6%) no grupo empagliflozina, e 297 doentes (9,9%) no grupo placebo, estiveram associados a morte.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 571 doentes (19,1%) no grupo empagliflozina e em 551 doentes (18,4%) no grupo placebo.

Hipoglicémias foram definidas como uma glicémia em jejum inferior ou igual a 70 mg/dL ou com necessidade de assistência por terceiros. Em doentes diabéticos, observou-se hipoglicémia em 70/1460 doentes (4,8%) no grupo empagliflozina, e em 82/1466 doentes (5,6%) no grupo placebo. Em doentes não diabéticos, observou-se hipoglicémia em 7/530 doentes (1,3%) no grupo empagliflozina, e em 5/539 doentes (0,9%) no grupo placebo. Também não se observaram diferenças entre grupos de tratamento na percentagem de doentes que necessitaram de ajuda de terceira pessoa. Estes dados são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: Doentes com episódios de hipoglicémia

	Placebo	Empa 10 mg
Number of patients, N (%)	2989 (100.0)	2996 (100.0)
With hypoglycaemic events, N (%)	95 (3.2)	83 (2.8)
Requiring assistance, N (%)	20 (0.7)	24 (0.8)
Episodes, N (episodes per 100 patient years)	22 (0.39)	32 (0.57)
By diabetes status		
Patients with T1DM, N (%)	5 (100.0)	5 (100.0)
With hypoglycaemic events, N (%)	1 (20.0)	2 (40.0)
Requiring assistance, N (%)	0	0
Patients with T2DM, N (%)	1466 (100.0)	1460 (100.0)
With hypoglycaemic events, N (%)	82 (5.6)	70 (4.8)
Requiring assistance, N (%)	18 (1.2)	22 (1.5)
Episodes, N (episodes per 100 patient years)	20 (0.73)	30 (1.10)
Patients with pre-diabetes, N (%)	979 (100.0)	1001 (100.0)
With hypoglycaemic events, N (%)	7 (0.7)	4 (0.4)
Requiring assistance, N (%)	2 (0.2)	1 (0.1)
Episodes, N (episodes per 100 patient years)	2 (0.11)	1 (0.05)
Patients without diabetes or pre-diabetes, N (%)	539 (100.0)	530 (100.0)
With hypoglycaemic events, N (%)	5 (0.9)	7 (1.3)
Requiring assistance, N (%)	0	1 (0.2)
Episodes, N (episodes per 100 patient years)	0	1 (0.1)

6. Avaliação da evidência por outcome

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

Em termos de eficácia comparativa, empagliflozina 10 mg em combinação com tratamento padrão otimizado, em comparação com tratamento padrão otimizado isoladamente, mostrou benefício adicional em relação a hospitalização por insuficiência cardíaca, e não demonstrou benefício adicional em relação a mortalidade global, mortalidade cardiovascular qualidade de vida, sintomas de insuficiência cardíaca, agravamento da função renal, mortalidade por eventos adversos, descontinuação de tratamento por eventos adversos, eventos adversos graves, e eventos adversos.

Mortalidade global

Os resultados do efeito do tratamento na mortalidade global são meramente exploratórios.

Observou-se uma morte de qualquer causa em 422 doentes (14,1%) no grupo empagliflozina e em 427 doentes (14,3%) no grupo placebo (razão de riscos 1,00; IC95% 0,87 a 1,15; p nominal= 0,989).

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de empagliflozina em combinação com terapêutica padrão, em comparação com terapêutica padrão isoladamente, em relação a medida de resultado 'mortalidade global'.

Mortalidade cardiovascular

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

Observou-se uma morte de causa cardiovascular em 219 doentes (7,3%) no grupo empagliflozina e em 244 doentes (8,2%) no grupo placebo (razão de riscos 0,91; IC95% 0,76 a 1,09; p nominal= 0,295).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de empagliflozina em combinação com terapêutica padrão, em comparação com terapêutica padrão isoladamente, em relação a medida de resultado 'mortalidade cardiovascular'.

Hospitalização por insuficiência cardíaca

A hospitalização por insuficiência cardíaca ocorreu em 259 doentes (8,6%) no grupo empagliflozina e em 352 doentes (11,8%) no grupo placebo (razão de riscos 0,73; IC95% 0.61 a 0,88; p <0,0009), tendo atingido o limiar de significância estatística (0,001).

Consequentemente, foi demonstrado benefício adicional de empagliflozina em combinação com terapêutica padrão, em comparação com terapêutica padrão isoladamente, em relação a medida de resultado 'hospitalização por insuficiência cardíaca'.

Qualidade de vida

A variação na pontuação do questionário Kansas City Cardiomyopathy foi uma medida meramente exploratória. Em relação à pontuação de sumário clínico, avaliado na semana 52, incluiu 2333/2997 doentes (77,8%) no grupo empagliflozina, e 2335/2991 doentes (78,1%) no grupo placebo.

A variação, entre o basal e a semana 52, na pontuação de sumário clínico do questionário *Kansas City Cardiomyopathy* foi de 5,03±0,30 no grupo empagliflozina e de 3,66±0,31 no grupo placebo (diferença 1,37; IC95% 0,52 a 2,21; p nominal= 0,0015). A diferença entre grupos é inferior à diferença mínima clinicamente significativa.

O questionário *Kansas City Cardiomyopathy* é um questionário de auto-preenchimento com 23 items que quantifica a função física, sintomas (frequência, gravidade e alteração recente), função social e qualidade de vida. As pontuações são transformadas numa pontuação global que varia entre 0 e 100, com pontuações mais altas refletindo melhor estado de saúde. De acordo com o TAIM, uma variação igual ou superior a cinco pontos no sumário clínico é clinicamente significativa. Assim, a diferença observada (1,37) não tem relevância clínica.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de empagliflozina em combinação com terapêutica padrão, em comparação com terapêutica padrão isoladamente, em relação a medida de resultado 'qualidade de vida'.

Sintomas de insuficiência cardíaca

Os sintomas de insuficiência cardíaca foram analisados de forma descritiva. Em relação à classe NYHA, foram analisados na semana 52, 2689 doentes (89,7%) no grupo empagliflozina, e 2683 doentes (89,7%) no grupo placebo.

Entre o basal e a semana 52, tiveram uma melhoria de pelo menos um nível na classe NYHA 22,3% no grupo empagliflozina, e 18,3% no grupo placebo. Mantiveram sintomatologia estável 73,9% no grupo empagliflozina, e 76,9% no grupo placebo.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de empagliflozina em combinação com terapêutica padrão, em comparação com terapêutica padrão isoladamente, em relação a medida de resultado 'sintomas de insuficiência cardíaca'.

Agravamento da função renal

A estimação do declive da variação do eGFR em relação ao basal foi de -1,253 (IC95% -1,465 a -1,041) no grupo empagliflozina, e de -2,616 (IC95% -2,827 a -2,405) no grupo placebo, com uma diferença entre grupos de 1,363 (IC95% 1,064 a 1,662; p<0,0001), tendo atingido o limiar de significância estatística (0,001). Contudo, a relevância clínica desta diferença é incerta.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de empagliflozina em combinação com terapêutica padrão, em comparação com terapêutica padrão isoladamente, em relação a medida de resultado 'agravamento da função renal'.

Eventos adversos

Não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento em termos de eventos adversos. Observaram-se eventos adversos em 2574 doentes (85,9%) no grupo empagliflozina, e em 2585 doentes (86,5%) no grupo placebo.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de empagliflozina em combinação com terapêutica padrão, em comparação com terapêutica padrão isoladamente, em relação a medida de resultado 'eventos adversos'.

Eventos adversos graves

Observaram-se eventos adversos graves em 1436 doentes (47,9%) no grupo empagliflozina e em 1543 (51,6%) no grupo placebo.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de empagliflozina em combinação com terapêutica padrão, em comparação com terapêutica padrão isoladamente, em relação a medida de resultado 'eventos adversos graves'.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 571 doentes (19,1%) no grupo empagliflozina e em 551 doentes (18,4%) no grupo placebo.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de empagliflozina em combinação com terapêutica padrão, em comparação com terapêutica padrão isoladamente, em relação a medida de resultado 'descontinuação de tratamento por eventos adversos'.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Do total, 287 eventos adversos (9,6%) no grupo empagliflozina, e 297 doentes (9,9%) no grupo placebo, estiveram associados a morte.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de empagliflozina em combinação com terapêutica padrão, em comparação com terapêutica padrão isoladamente, em relação a medida de resultado 'mortalidade por reações advers'.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram tidas em consideração as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito, tendo avaliado a certeza da evidência para cada medida de resultado.

A certeza da evidência foi classificada como baixa para as medidas de resultado 'qualidade de vida' e 'sintomas de insuficiência cardíaca', como moderada para as medidas de resultado 'mortalidade global', 'mortalidade cardiovascular', e 'agravamento da função renal', e como alta para as outras medidas de resultado.

A certeza da evidência global foi classificada como moderada. Isto significa que que estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito: o verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

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

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de empagliflozina numa única população (doentes adultos com insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção superior a 40%), em que a intervenção era empagliflozina mais terapêutica padrão otimizada, e o comparador era terapêutica padrão otimizada isoladamente. Em Portugal, no que respeita ao tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida (FEVE 41%-49%), as recomendações atuais para abordagem farmacológica incluem diuréticos da ansa em doentes com sinais de congestão para controlo de insuficiência cardíaca sintomática. Adicionalmente, a utilização de IECA, antagonista do recetor da angiotensina, beta-bloqueantes, antagonistas dos recetores mineralocorticóides ou sacubitril-valsartan podem também ser considerados. Quanto ao tratamento de doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, as recomendações

atuais para abordagem farmacológica inclui diuréticos da ansa em doentes com sinais de congestão para controlo de insuficiência cardíaca sintomática, considerando-se a adição de antagonistas do recetor da aldosterona em doentes com fração de ejecção ≥ 45%, BNP elevado ou internamento por insuficiência cardiaca no último ano, e com taxa de filtração glomerular superior a 30 mL/minuto e creatinina < 2.5 mg/dL (ou < 2 mg/dL em mulheres), e potássio < 5 mEq/L.

Para suportar o benefício adicional na população de interesse o TAIM submeteu um único estudo (estudo 1245.110 – EMPEROR-Preserved]). O estudo 1245.110 (EMPEROR-Preserved) foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 622 centros de 23 países (10 países europeus, 4 países da América Latina, 4 países asiáticos, EUA, Canadá, Índia, África do Sul e Austrália, Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 5998 doentes adultos, com insuficiência cardíaca crónica classe II, III ou IV NYHA, e uma fração de ejeção superior a 40%, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem empagliflozina na dose de 10 mg uma vez por dia (n= 2997) ou placebo (n= 2991), ambos em associação com terapêutica padrão otimizada, e avaliou a um evento composto de agravamento da insuficiência cardíaca (com hospitalização para a insuficiência cardíaca) ou morte cardiovascular. Em termos de eficácia comparativa, empagliflozina 10 mg em combinação com tratamento padrão otimizado, em comparação com tratamento padrão otimizado isoladamente, mostrou benefício adicional em relação a hospitalização por insuficiência cardíaca, e não demonstrou benefício adicional em relação a mortalidade global, mortalidade cardiovascular, qualidade de vida, sintomas de insuficiência cardíaca, agravamento da função renal, mortalidade por eventos adversos, descontinuação de tratamento por eventos adversos, eventos adversos graves, e eventos adversos. A hospitalização por insuficiência cardíaca ocorreu em 259 doentes (8,6%) no grupo empagliflozina e em 352 doentes (11,8%) no grupo placebo (razão de riscos 0,73; IC95% 0.61 a 0,88; p <0,0009), tendo atingido o limiar de significância estatística (0,001). Os resultados do efeito do tratamento na mortalidade cardiovascular são meramente exploratórios. O estudo não foi desenhado para ter poder estatístico para detetar uma diferença entre grupos de tratamento na mortalidade cardiovascular, e a mortalidade cardiovascular não foi incluída na sequência hierarquizada de testes para controlar para um erro de tipo I. Observou-se uma morte de causa cardiovascular em 219 doentes (7,3%) no grupo empagliflozina e em 244 doentes (8,2%) no grupo placebo (razão de riscos 0,91; IC95% 0,76 a 1,09; p nominal= 0,295).

De salientar ainda que o resultado do efeito do tratamento na mortalidade global também foi meramente exploratório (não ajustado para multiplicidade), e não mostrou uma diferença entre grupos

de tratamento com significado estatístico: observou-se uma morte de qualquer causa em 422 doentes (14,1%) no grupo empagliflozina e em 427 doentes (14,3%) no grupo placebo (razão de riscos 1,00; IC95% 0,87 a 1,15; p nominal= 0,989).

Em relação à evolução da função renal, a estimação do declive da variação do eGFR em relação ao basal foi de -1,253 (IC95% -1,465 a -1,041) no grupo empagliflozina, e de -2,616 (IC95% -2,827 a -2,405) no grupo placebo, com uma diferença entre grupos de 1,363 (IC95% 1,064 a 1,662; p<0,0001), tendo atingido o limiar de significância estatística (0,001). Contudo, a relevância clínica desta diferença é incerta. Numa análise *ad hoc*, a variação média do eGFR entre o basal, e as semanas 124, 148, e 172 (agrupadas), mostrou uma redução de -7,3 mL/min/1,73 m² (IC95% -7,9 a -6,6) no grupo empagliflozina, e de -7,8 mL/min/1,73 m² (IC95% -8,4 a -7,1) no grupo controlo, apoiando a noção de que o efeito do tratamento na função renal não é clinicamente relevante.

Basalmente, 82,6% dos doentes estava medicado com IECA ou ARA, 89,3% com um beta-bloqueante, 46,0% com um antagonista dos recetores mineralocorticóides, 75,5% com um diurético de ansa, e 12,3% com glicósidos cardíacos. Este perfil reflete o tratamento padrão otimizado utilizado em Portugal na população de interesse, pelo que a população do estudo 1245.110 — EMPEROR-Preserved é relevante para Portugal.

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

A empagliflozina não levantou preocupações especiais de segurança, sendo a incidência de eventos adversos, eventos adversos graves, e de descontinuações de tratamento por eventos adversos, semelhante à do grupo comparador. Na população não diabética observou-se um evento (0,2%) hipoglicémico grave. Na população diabética observaram-se episódios de hipoglicémia grave em 22

doentes (1,5%) no grupo empagliflozina e em 18 doentes (1,2%) no grupo comparador. Não é reportada a incidência global de hipoglicémias sintomáticas na população diabética e não diabética, e este facto limita a interpretação dos resultados.

Na evidência submetida não existem dados sobre efeito comparativo do tratamento a longo prazo, pelo que, a longo prazo, o efeito da empagliflozina no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção superior a 40% é desconhecido.

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

9. Valor terapêutico acrescentado

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

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

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

• Um estudo 1245.110 (EMPEROR-Preserved) foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 622 centros de 23 países (10 países europeus, 4 países da América Latina, 4 países asiáticos, EUA, Canadá, Índia, África do Sul e Austrália, Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 5998 doentes adultos, com insuficiência cardíaca crónica classe II, III ou IV NYHA, e uma fração de ejeção superior a 40%, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem empagliflozina na dose de 10 mg uma vez por dia (n= 2997) ou placebo (n= 2991), ambos em associação com terapêutica padrão otimizada, indicou que empagliflozina 10 mg em combinação com tratamento padrão otimizado, em comparação com tratamento padrão otimizado isoladamente, mostrou benefício adicional em relação a hospitalização por insuficiência cardíaca, e não demonstrou benefício adicional em relação a mortalidade global, mortalidade cardiovascular, qualidade de vida,

sintomas de insuficiência cardíaca, agravamento da função renal, mortalidade por eventos adversos, descontinuação de tratamento por eventos adversos, eventos adversos graves, e eventos adversos.

- A hospitalização por insuficiência cardíaca ocorreu em 259 doentes (8,6%) no grupo empagliflozina e em 352 doentes (11,8%) no grupo placebo (razão de riscos 0,73; IC95% 0.61 a 0,88; p <0,0009), tendo atingido o limiar de significância estatística (0,001).
- A empagliflozina não levantou preocupações especiais de segurança.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica da empagliflozina no tratamento de adultos com insuficiência cardíaca (IC) crónica sintomática com fração de ejeção ventricular esquerda superior a 40%, isto é, com fração de ventricular esquerda (FEVE) ligeiramente reduzida ou preservada.

O estudo usou como comparador os cuidados habituais (SoC), nomeadamente, inibidores da enzina de conversão da angiotensina (IECA), antagonistas do recetor da angiotensina (ARA), beta-bloqueantes (BB) ou antagonistas específicos da aldosterona. Segundo a avaliação da CE-CATS, no ensaio clínico considerado para o estudo económico, "82,6% dos doentes estava medicado com IECA ou ARA, 89,3% com um beta-bloqueante, 46,0% com um antagonista dos recetores mineralocorticóides, 75,5% com um diurético de ansa, e 12,3% com glicósidos cardíacos", não se tendo observado diferenças significativas nas características clínicas entre grupos de tratamento. Considera-se assim que o comparador utilizado no estudo económico está de acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica.

Foi considerada a população do ensaio clínico EMPEROR-Preserved: doentes adultos com IC crónica com FEVE > 40%, diagnosticados há pelo menos três meses, com sintomas de IC de classe NYHA II-IV, com resultados no exame de peptídeos natriuréticos do tipo B-N terminal elevados, doença cardíaca estrutural ou hospitalização por IC. Esta população está em acordo com a avaliação da CE-CATS.

Foi desenvolvido um modelo de tipo Markov. A coorte de doentes foi dividida em quartis, correspondentes às fases da doença, de acordo com os quartis de pontuação *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Clinical Summary Scores* (KCCQ-CSS).

O horizonte temporal correspondeu ao tempo de vida dos doentes. Para tal estabeleceu-se um máximo de 28 anos, considerando a história da doença e a idade média dos doentes do modelo (72 anos).

As probabilidades de transição entre os quartis foram diferentes para cada intervalo de tempo: foram consideradas três matrizes de probabilidades, para cada opção terapêutica, aos 1-3 meses, 4-8 meses e 9 meses-até ao fim do ensaio. Para os períodos subsequentes, assumiram-se as probabilidades de transição constantes, utilizando-se os valores do último intervalo. Uma vez que o ensaio teve um período de *follow up* médio de 26,2 meses, tornou-se necessário extrapolar os resultados para o horizonte temporal atá ao fim de vida dos doentes.

O estudo económico teve como base o ensaio clínico EMPEROR-Preserved, ensaio clínico de fase II, aleatorizado, com dupla ocultação. O ensaio incluiu 5.988 doentes, 2.997 no braço em empagliflozina e 2.991 no braço comparador. Foi considerado um resultado primário composto, incluindo o tempo até à ocorrência de morte cardiovascular ou hospitalização por IC. A empagliflozina em combinação com SoC, em comparação com SoC isoladamente, mostrou benefício adicional na hospitalização por insuficiência cardíaca (HR=0.73 (95% CI 0.61;0.88)) e no *outcome* composto (risco de morte cardiovascular ou hospitalização por IC) (HR=0.79 (95% CI 0.69;0.90)). O estudo não demonstrou benefício adicional na mortalidade por qualquer causa e mortalidade por doença cardiovascular (HR=1.00 (95% CI 0.87;1.15)). As curvas de sobrevivência para a mortalidade por qualquer causa e por doença cardiovascular eram sobreponíveis.

Para a estimação do risco de hospitalização por IC foi usado o método de regressão, estimando-se três modelos de Poisson. Foram obtidas as curvas de Kaplan-Meier para a mortalidade por qualquer causa e por doença cardiovascular, extrapoladas através de curvas de sobrevivência, selecionadas através dos métodos habituais. Para extrapolar a mortalidade por qualquer causa e por doença cardiovascular foi escolhida a função Weibull. Para a curva de tempo em tratamento a escolha recorreu ao modelo gama generalizado. A escolha dos modelos foi sujeita a análise de sensibilidade, não tendo sido observado nenhum impacto substancial nos resultados.

Os dados sobre segurança tiveram como fonte igualmente o ensaio clínico EMPEROR-Preserved. Não existiram diferenças substanciais face ao comparador em termos de eventos adversos (EA) reportados.

Para a medição da qualidade de vida foram usados dados do EQ-5D-5L recolhidos no ensaio clínico EMPEROR-Preserved. Foram usadas as tarifas para a população portuguesa. Foram ainda consideradas as desutilidades por hospitalização, bem como pela ocorrência de EA. As utilidades e desutilidades para

cada quartil foram obtidas pelo meio de regressões estatísticas, usando dados reportados pelo ensaio EMPEROR-Preserved.

O consumo de recursos em termos de consultas, urgências, MCDT e medicação, para os doentes em cada uma das fases da doença teve como base um questionário a um painel de peritos. O painel de peritos integrou especialistas de quatro centros hospitalares com o maior número de utentes admitidos por doenças cardiovasculares. Os critérios usados para seleção dos centros hospitalares permitiram ter em conta a experiência no tratamento e diversidade geográfica. Uma vez que os peritos clínicos estariam mais familiarizados com a classificação NYHA, os dados foram recolhidos de acordo com os estádios desta classificação, sendo posteriormente convertidas para a escala KCCQ-CSS. Esta conversão foi também feita por peritos, pelo que o grau de incerteza em relação aos custos é elevado, tendo sido este parâmetro sujeito a análise de sensibilidade.

Foram considerados dos custos de fim de vida no âmbito do SNS, incluindo custos com mortalidade intra-hospitalar (custos com episódios IC cujo desfecho foi a morte), custos com morte no domicílio (custo da monitorização em ambulatório), custos com mortalidade em outro local (custo total diário por utente em unidades de cuidados paliativos). O custo de fim de vida foi a média dos custos ponderados da percentagem de mortes em cada um desses locais, segundo a DGS, para doentes com IC em 2019.

A CE-CATS considera o estudo válido para a tomada de decisão. O medicamento foi considerado custoefetivo no contexto português, pelo que foi recomendado o seu financiamento.

11. Conclusões

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

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

12. Referências bibliográficas

Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Empagliflozina). INFARMED IP. 5 de Dezembro de 2022

Clinical Study Report. A phase III randomized, double-blind trial to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg compared to placebo, in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). Study 1245.110 (EMPEROR Preserved). 4 August 2021