

Relatório de **recomendação**

Nº 773

M E D I C A M E N T O

Setembro/2022

Dapagliflozina para tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão.

Brasília - DF

2022

2022 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Eduardo Freire de Oliveira - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Karine Medeiros Amaral - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Análise Qualitativa da Consulta Pública

Luiza Nogueira Losco – CITEC/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Daniel da Silva Pereira Curado - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Joslaine de Oliveira Nunes - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

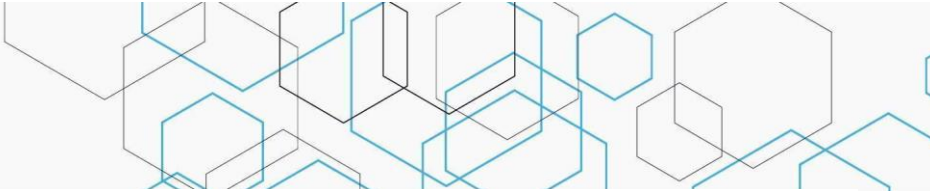
Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto dos Santos - DGITS/SCTIE/MS



Conitec



MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec deve obedecer ao rito disposto no Decreto nº 7.646/2011 e no Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, descrito no tópico acima. Os processos elegíveis devem ser baseados nos estudos apresentados no Quadro 1, que são avaliados criticamente.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010



	da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.
--	--

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

TABELA

Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.....	24
Tabela 2 - Características demográfica e clínicas dos participantes dos estudos DAPA-CKD, DAPA-HF e DECLARE-TIMI 58.....	29
Tabela 3 - Características demográfica e clínicas dos participantes dos estudos DELIGHT, DERIVE E NRT 4439. ..	33
Tabela 4 - Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 48/2022, de acordo com a origem.....	54
Tabela 5 - Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 48/2022, no formulário técnico-científico.	55
Tabela 6 - Estudos submetidos por meio de consulta pública com avaliação da pertinência para inclusão no parecer.....	58

QUADRO

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	13
Quadro 2 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	14
Quadro 3 - Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.	27
Quadro 4 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	45
Quadro 5 - Medicamentos potenciais para o tratamento da DRC, como terapia de adição à terapia padrão.	51
Quadro 6 - Razões de custo-efetividade incrementais por subgrupo da população do estudo DAPA-CKD	65
Quadro 7 - Trechos ilustrativos de contribuições de experiência e opinião sobre resultados positivos e facilidades e resultados negativos e dificuldades relacionadas ao uso da dapagliflozina para tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão.	70

FIGURA

Figura 1 - Classificação e risco de progressão da DRC.....	11
Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Fonte: processo MS 25000.017587/2022-31.	25
Figura 3 - Medida sumária para o desfecho composto decréscimo TFG; DREF ou morte por causas renais.	30
Figura 4 - Medida sumária para o desfecho composto decréscimo TFG; DREF ou morte por causas renais ou cardiovasculares.	31
Figura 5 - Medida sumária para o desfecho mortalidade por todas as causas.	31
Figura 6 - Medida sumária para o desfecho taxa de filtração glomerular estimada em 24 semanas.....	34



Figura 7 - Estabilização da taxa de filtração glomerular estimada no grupo que foi tratado com dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia, após um ano de tratamento (linha azul). Fonte: Heerspink <i>et al.</i> , 2020 (DAPA-CKD).	34
Figura 8 - Medida sumária para o desfecho relação albumina-creatinina em 24 semanas.....	35
Figura 9 - Efeito relativo sumário para o desfecho quaisquer eventos adversos sérios.	36
Figura 10 - Efeito relativo sumário para o desfecho eventos adversos relacionados à descontinuação dos tratamentos.	37
Figura 11 - Efeito relativo sumário para o desfecho amputação.....	37
Figura 12 - Efeito relativo sumário para o desfecho fratura.	38
Figura 13 - Efeito relativo sumário para o desfecho depleção de volume.	38
Figura 14 - Efeito relativo sumário para o desfecho cetoacidose diabética.....	38
Figura 15 - Efeito relativo sumário para o desfecho eventos adversos relacionados aos rins.....	38
Figura 16 - Efeito relativo sumário para o desfecho hipoglicemia severa.....	39
Figura 17 - Estrutura e estados de saúde do modelo submetido pelo demandante. Fonte: dossiê do demandante.	40
Figura 18 - Razão de taxas de eventos em vários níveis de RAC e desagregada por diagnóstico de diabetes tipo 2.	41
Figura 19 - Estrutura do modelo com as diferentes coortes submetido pelo demandante. Fonte: dossiê do demandante.....	41
Figura 20 - Fatores de correção das taxas de eventos em função de diabetes tipo 2. Fonte: dossiê do demandante.	42
Figura 21 - Custos anuais estimados para os estados de saúde. Fonte: dossiê do demandante.....	43
Figura 22 - Resultados do estudo de custo-efetividade.	46
Figura 23 - Estimativas de pacientes com doença renal crônica elegíveis para tratamento com dapagliflozina. Fonte: dossiê do demandante.	48
Figura 24 - Taxas de adoção estimadas para dapagliflozina e anti-hipertensivos no SUS. Fonte: dossiê do demandante.....	48
Figura 25 - Custos estimados com a aquisição de medicamentos. Fonte: dossiê do demandante.	49
Figura 26 - Custos estimados com estados de saúde. Fonte: dossiê do demandante.	49
Figura 27 - Alegações submetidas pelos participantes que não concordaram com a recomendação preliminar da Conitec. Legenda: HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito; IC: insuficiência cardíaca; DCV: doença cardiovascular; DRC: doença renal crônica.	56
Figura 28 - Nova estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação da dapagliflozina para doença renal crônica no SUS. Em verde está destacado o quantitativo de pacientes elegíveis para receber dapagliflozina para doença renal crônica por ano. Em vermelho estimativa de impacto orçamentário incremental por ano.	66
Figura 29 - Perfil dos participantes da CP n° 48/2022.	69

Figura 30 - Frequência de outras tecnologias em saúde para tratamento da doença renal crônica com as quais os participantes da CP nº 48/2022 informaram ter experiência. Fonte: Conitec, CP nº 48/2022.	71
Figura 31 - Mapa temático da análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião na Consulta Pública nº 48/2022 - Dapagliflozina para tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão. Fonte: Conitec, CP nº 48/2022.	72
Figura 32 - Risco de viés para o estudo de Heerspink et al.,2020 (primeira análise).	69
Figura 33 - Risco de viés para o estudo de Wiviott et al., 2019 (primeira análise).	69
Figura 34 - Risco de viés para o estudo de McMurray et al., 2019.....	70
Figura 35 - Risco de viés para o estudo de Heerspink et al.,2020 (segunda análise).	70
Figura 36 - Risco de viés para o estudo de Wiviott et al., 2019 (segunda análise).....	71

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	6
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	6
3.	RESUMO EXECUTIVO	7
4.	INTRODUÇÃO.....	10
	4.1 A doença.....	10
	4.2 Tratamento recomendado.....	11
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	13
	5.1 Preço proposto para incorporação.....	14
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	24
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	24
	6.2 Evidência Clínica.....	28
	6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	28
	Desfecho 1 – Declínio da função renal.....	28
	Desfecho 2 – Mortalidade por todas as causas	31
	Desfecho 3 – Eventos cardiovasculares em indivíduos com doença renal crônica (hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares).....	32
	Desfecho 4 – Taxa de filtração glomerular estimada	32
	Desfecho 5 – Relação albumina-creatinina (Urac) após 24 semanas de tratamento.	35
	6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	36
	Desfecho 1 - Segurança	36
	6.3 Certeza geral das evidências.....	39
	6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	40
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	40
	7.1 Avaliação econômica.....	40
	7.2 Impacto orçamentário.....	48
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	50
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	50
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	52
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	53
13.	CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA	53
	13.1 Contribuições técnico-científicas	54
	13.2 Contribuições sobre experiência ou opinião	68
	13.3 Avaliação global das contribuições.....	72
14.	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	73
15.	DECISÃO	73
16.	REFERÊNCIAS	74
17.	ANEXOS	55



ANEXO 1 – Bases de dados consultadas e estratégias de busca	55
ANEXO 2 – DESCRIÇÃO DETALHADA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NO PARECER.....	60
ANEXO 3 – RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INDIVIDUAIS PARA CADA DESFECHO (RoB 2)	69
ANEXO 4 – QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE.....	72

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 07/02/2022 pela empresa AstraZeneca do Brasil Ltda.[®] sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de dapagliflozina para tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Dapagliflozina (Forxiga®).

Indicação: Tratamento de adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão.

Demandante: AstraZeneca do Brasil LTDA.®

Introdução: A doença renal crônica (DRC) é um dos principais determinantes de risco de eventos cardiovasculares. Em estudos epidemiológicos demonstrou-se uma relação inversa entre a filtração glomerular e o risco de morrer por todas as causas, de morrer por doenças cardiovasculares (DCV), de morbidade cardiovascular e de hospitalização. Se por um lado a DRC está associada à DCV, e pode ser um importante fator de prognóstico, a morbidade e a mortalidade cardiovascular entre os pacientes com DRC é bastante elevada. Diante do exposto, justifica-se considerar a DRC como parte do grupo de DCV, dentro do contexto das DCNT, como doenças renocardiovasculares (DRCV). Em adultos, preconiza-se, entre outras medidas terapêuticas, a utilização de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA). Recentemente o medicamento dapagliflozina recebeu autorização de uso no Brasil para o tratamento de doença renal crônica em adultos em associação com IECA o BRA, e dessa forma avalia-se neste relatório de recomendação as evidências associadas ao uso desse medicamento para essa indicação.

Pergunta: “Dapagliflozina adicionada à terapia padrão é eficaz, segura e custo-efetiva como tratamento de doença renal crônica (DRC) para pacientes adultos versus placebo+ terapia padrão?”

Evidências clínicas: A estratégia terapêutica de associação de dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia a tratamentos com IECA ou BRA em adultos com doença renal crônica demonstrou em longo prazo ter um efeito benéfico quanto ao declínio da função renal em relação ao uso isolado de IECA ou BRA e, nessa população, também efeito benéfico quanto aos eventos cardiovasculares, principalmente na prevenção de insuficiência cardíaca, com impacto positivo na mortalidade por todas as causas. É alta a certeza de que a utilização dessa estratégia diminuiu em média 44% as taxas de decréscimo clinicamente significativo da função renal; de indivíduos que atingem doença renal em estágio final ou de mortalidade por causas renais (HR 0,56 (IC 95% 0,48 a 0,64); $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$). Quando se agrega a esses desfechos a mortalidade por causas cardiovasculares, a estratégia com dapagliflozina reduz a taxa de eventos em 31%, em média (HR 0,69 (IC 95% 0,55 a 0,85); $p < 0,0006$; $I^2 = 74\%$). É moderada a certeza de que a estratégia com dapagliflozina reduziu em 16%, na média, a taxa de mortalidade por todas as causas (HR 0,84 (IC 95% 0,72 a 0,97); $p = 0,02$; $I^2 = 54\%$). Observou-se também diminuição média de 29% nas taxas de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares (HR 0,71 (IC 95% 0,55 a 0,92); $p = 0,009$). Em associação aos desfechos clínicos a utilização da estratégia com dapagliflozina parecer ter diminuído a taxa estimada de declínio da filtração glomerular em longo prazo e a relação albumina-creatinina urinárias em 24 semanas de uso, concorrendo para a melhoria da função renal.

Avaliação econômica: Foi apresentado um estudo de custo-efetividade com modelo de Markov com simulação de coortes pela vida toda para comparar as estratégias com e sem dapagliflozina em DRC na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). De acordo com o modelo proposto a relação de custo efetividade incremental para o desfecho anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) foi de R\$ 9.121,96 e para o desfecho anos de vida ganhos foi de R\$ 7.099,85.

Análise de impacto orçamentário: Apresentou-se uma análise de impacto orçamentário (AIO) na perspectiva do SUS e horizonte temporal de 5 anos. Na análise apresentada foram identificadas limitações metodológicas importantes, o que inviabilizou a credibilidade na estimativa de impacto orçamentário. Para fins de registro, apresenta-se aqui o resultado da análise proposta pelo demandante para o período de 5 anos: 2022: R\$153.849.037; 2023: R\$111.299.792; 2024: R\$46.918.509; 2025: R\$-50.048.204 e 2026: R\$-115.908.200.

Experiências internacionais: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* e *Scottish Medicines Consortium (SMC)*- Dapagliflozina foi recomendada para tratamento de adultos com doença renal crônica em associação a IECA ou BRA nas doses máximas toleradas. A recomendação foi para indivíduos com taxa de filtração glomerular estimada entre 25 e 75 mL/min/1,73 m² e diagnosticados com diabetes ou que tenham relação albumina-creatinina (URAC) maior que 22,6 mg/mmol.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™. A busca foi realizada no dia 21 de abril de 2022, considerando estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no *ClinicalTrials*, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. No horizonte considerado nesta análise detectaram-se duas tecnologias para compor o esquema terapêutico da DRC, como terapia de adição à terapia padrão, são elas empagliflozina, um antidiabético de uso oral que atua como inibidor do cotransportador sódio-glicose-SGLT-2, e fineferone, um antagonista do receptor mineralocorticoide não esteroide, de uso oral, que bloqueia os efeitos prejudiciais da superativação do receptor mineralocorticoide.

Considerações finais: A doença renal crônica é prevalente no Brasil e importante causa de morbimortalidade e de custos para os sistemas de saúde. Os principais desfechos da DRC são doença cardiovascular, evolução para TRS e mortalidade. Nos estudos avaliados, pelo tempo de seguimento mediano de dois anos, a utilização de dapagliflozina em associação com anti-hipertensivos (IECA ou BRA) foi associada a uma diminuição nas taxas desses desfechos sem causar mais eventos adversos. No estudo com a maior população diagnóstica com DRC (DAPA-CKD) foram incluídos indivíduos com eTFG ≥ 25 a ≤ 75 mL/min/1,73m² e albuminúria (URAC ≥ 200 e ≤ 5000 mg/g), e, portanto, espera-se que indivíduos com essas características devam constituir a população alvo para a utilização do medicamento. A relação de custo-efetividade para anos de vida ajustados pela qualidade foi bastante favorável <R\$ 10.000 por AVAQ.

Perspectiva do paciente: A chamada pública de número 15/2022 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema foi aberta de 15/03/2022 a 28/03/2022 e seis pessoas se inscreveram. A participante indicou que após começar o uso contínuo da dapagliflozina, teve melhoras em sua taxa de filtração glomerular, na perda de proteína, nos níveis de creatinina, na variabilidade glicêmica (apesar de ter diabetes melito tipo 1), diminuição na necessidade de ajuste de dose do bisoprolol (mantém na dosagem 2,5 mg, duas vezes ao dia), controle da pressão arterial e redução da quantidade de espuma na urina. Além disso, com a melhora nos resultados dos exames, pode se manter no tratamento conservador, sem necessidade de realização da hemodiálise e, com isso, teve diminuição em sua ansiedade e aumento em sua qualidade de vida. Não percebe nenhum efeito adversos significativo com o uso da dapagliflozina.

Recomendação preliminar da Conitec: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 110ª Reunião Ordinária, no dia 07 de junho de 2022, deliberou, por maioria simples, com voto favorável do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de dapagliflozina para o tratamento de adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão no SUS. Os membros da Conitec consideraram que seriam necessárias mais informações de longo prazo a respeito da eficácia do tratamento com dapagliflozina em participantes dos estudos clínicos apresentados para a formulação de uma recomendação.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 48/2022 foi realizada entre os dias 21/07/2022 e 09/08/2022. Foram recebidas 782 contribuições, sendo 413 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 369 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião. Nas contribuições de experiência e opinião, 99% dos participantes manifestaram-se favoráveis à incorporação, no SUS, da dapagliflozina para tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão e, portanto, contrários à recomendação preliminar da Conitec. Nesse sentido, em relação à experiência com a dapagliflozina, foram destacados como resultados positivos a diminuição da progressão da doença renal crônica, com destaque para a redução da proteinúria, melhora do perfil glicêmico, aumento da qualidade de vida e redução de eventos cardiovasculares; e, como resultados negativos, a possibilidade de ocorrência de efeitos adversos, como infecções genitais, e as barreiras de acesso ao medicamento. Ademais, sobre outras tecnologias para a condição de saúde, os participantes ressaltaram que percebem o controle limitado da função renal e mencionaram como resultados negativos, a possibilidade dos efeitos adversos, como a hipercalemia. Nas contribuições técnicas foram recebidos 41 documentos dos quais 16 foram incluídos para análise. As principais contribuições foram sobre o racional para a definição de desfechos clínicos para estudos clínicos na área de doença renal; sobre a magnitude dos efeitos de medicamentos na taxa de filtração glomerular e análises de subgrupos da população do estudo DAPA-CKD. As contribuições submetidas foram suficientes para dirimir as dúvidas técnico-científicas remanescentes da apreciação inicial.

Recomendação final da Conitec: Ao 1º (primeiro) dia do mês de setembro de 2022, reuniu-se a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, regulamentada pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a **incorporação** da dapagliflozina para o tratamento de adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão no SUS, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. Foi assinado o registro de deliberação 770/2022.

Decisão: Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a dapagliflozina para o tratamento de adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão no SUS, conforme a Portaria nº 106, publicada no Diário Oficial da União nº 184, seção 1, página 75, em 27 de setembro de 2022.



4. INTRODUÇÃO

4.1 A doença

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são responsáveis por cerca de 60% das causas de mortes em todo mundo, afetando cerca de 35 milhões de pessoas por ano e, para a próxima década, espera-se que haja um aumento de 17% na mortalidade causada pelas DCNT. Dentre os principais tipos de DCNT, a doença cardiovascular (DCV) é a que tem o maior impacto epidemiológico, sendo responsável por cerca de 30% de todas as mortes no mundo. A DCV tem aumentado progressivamente, por conta do acúmulo de fatores de risco tradicionais como hipertensão e diabetes, bem como pelo envelhecimento e aumento da expectativa de vida, decorrentes da transição demográfica observada nas últimas décadas. Além desses fatores de riscos tradicionais, a doença renal crônica (DRC), caracterizada pela alteração da função renal, tem sido descrita como um dos principais determinantes de risco de eventos cardiovasculares. Grandes estudos epidemiológicos realizados com milhares de pacientes demonstraram uma relação inversa entre a filtração glomerular, marcador de função renal, e o risco de morrer por todas as causas, de morrer por DCV, de morbidade cardiovascular e de hospitalização nessa população. Se por um lado a DRC está associada à DCV, e pode ser um importante fator de prognóstico, a morbidade e a mortalidade cardiovascular entre os pacientes com DRC é bastante elevada. Diante do exposto, justifica-se considerar a DRC como parte do grupo de DCV, dentro do contexto das DCNT, como doenças renocardiovasculares (DRCV)⁽¹⁾.

Doença renal crônica (DRC) é um termo geral para alterações heterogêneas que afetam tanto a estrutura, quanto a função renal, com múltiplas causas e múltiplos fatores de prognóstico. Trata-se de uma doença de curso prolongado, insidioso e que, na maior parte do tempo de sua evolução, é assintomática. Muitos fatores estão associados tanto à etiologia quanto à progressão para perda de função renal. Por estes motivos é importante reconhecer quem são os indivíduos que estão sob o risco de desenvolver a DRC, com o objetivo do diagnóstico precoce, bem como quais são os fatores de pior prognóstico, definidos como aqueles fatores que estão relacionados à progressão mais rápida para perda de função renal⁽¹⁾.

Após o diagnóstico da DRC, devem ser considerados os preditores de progressão, que são marcadores de que o indivíduo com DRC tem pior prognóstico para perda de função renal ao longo da evolução clínica: a) Pessoas com níveis pressóricos mal controlados; b) Pessoas com níveis glicêmicos mal controlados; c) Pessoas com níveis de colesterol mal controlados; d) Estágios da DRC, sendo que há uma tendência à perda de função renal mais rápida nos estágios mais avançados da doença; e) Presença de albuminúria e a sua intensidade, sendo que quanto maior o nível de albuminúria, pior o prognóstico para perda de função; f) Tabagismo; g) Uso de agentes nefrotóxicos⁽¹⁾.

Existem diversas formas de aferir as funções renais, mas do ponto de vista clínico, a função excretora é aquela que tem maior correlação com os desfechos clínicos. Todas as funções renais costumam declinar de forma paralela com a sua função excretora. Na prática clínica, a função excretora renal pode ser medida através da taxa de filtração glomerular (TFG). Para o diagnóstico da DRC são utilizados os seguintes parâmetros: i. TFG alterada; ii. TFG normal ou próxima do normal, mas com evidência de dano renal parenquimatoso ou alteração no exame de imagem. Dessa forma, é portador

de DRC qualquer indivíduo que, independentemente da causa, apresente por pelo menos três meses consecutivos uma TFG < 60ml/min/1,73m². Nos casos de pacientes com TFG ≥ 60ml/min/1,73m², considerar DRC se associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso ou alteração no exame de imagem. São considerados marcadores de dano renal parenquimatoso: a) Albuminúria > 30 mg/24 horas ou Relação Albuminúria Creatininúria (RAC) > 30 mg/g; b) Hematúria de origem glomerular, definida pela presença de cilindros hemáticos ou dismorfismo eritrocitário no exame de urina (EAS); c) Alterações eletrolíticas ou outras anormalidades tubulares; d) Alterações detectadas por histologia, através de biópsia renal⁽¹⁾.

Para melhor estruturação do tratamento dos pacientes com DRC, bem como para estimativa de prognóstico, é necessário que, após o diagnóstico, todos os pacientes sejam classificados. Essa classificação tem estreita relação com prognóstico, levando-se em consideração principalmente os principais desfechos da DRC: doença cardiovascular, evolução para TRS e mortalidade. Por haver uma relação estreita entre o estágio da DCR com os desfechos, conforme mencionado acima, o cuidado clínico no controle dos fatores de progressão da DRC deve ser sempre intensificado, de acordo com a evolução da DRC. Para fins de organização do atendimento integral ao paciente com DRC, o tratamento deve ser classificado em conservador, quando nos estágios de 1 a 3, pré-diálise quando 4 e 5-ND (não dialítico) e TRS quando 5-D (dialítico). O tratamento conservador consiste em controlar os fatores de risco para a progressão da DRC, bem como para os eventos cardiovasculares e mortalidade, com o objetivo de conservar a TFG pelo maior tempo de evolução possível. A pré-diálise consiste na manutenção do tratamento conservador, bem como no preparo adequado para o início da terapia renal substitutiva (TRS) em paciente com DRC em estágios mais avançados. A TRS é uma das modalidades de substituição da função renal: hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal⁽¹⁾.

4.2 Tratamento recomendado

			Níveis de Albuminúria			
			A1	A2	A3	
			Normal para ligeiro aumento <30 mg/g <3 mg/mmol	Aumento moderado 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Aumento grave >300 mg/g >30 mg/mmol	
Categorias da DRC pela TFG (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal ou alto	≥90			
	G2	Diminuição ligeira	60-89			
	G3a	Diminuição moderada	45-59			
	G3b	Diminuição pouco severa	30-44			
	G4	Diminuição grave	15-29			
	G5	Falência renal	<15			

Figura 1 - Classificação e risco de progressão da DRC.

Para estadiamento da DRC e estimativa de prognóstico, recomenda-se que se combine as medidas de TFGe com as de albuminúria para identificar quatro níveis de risco de morte e necessidade de diálise: a) menor risco (verde), b) risco moderadamente aumentado (amarelo); c) alto risco (laranja); e d) muito alto risco (vermelho)⁽²⁾ (Figura 1).

Indivíduos nos estágios 1 a 3b devem ser acompanhados em Unidades Básicas de Saúde (UBS) para tratamento dos fatores de risco modificáveis de progressão da DRC e doença cardiovascular de acordo com as recomendações do MS: controle

da glicemia, da hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade, doenças cardiovasculares, tabagismo e adequação do estilo de vida. A avaliação da TFG, EAS e RAC deverá ser realizada periodicamente de acordo com o estágio da doença. Outros parâmetros bioquímicos como a dosagem de potássio sérico, fósforo e PTH devem ser avaliados em estágios mais avançados. Os pacientes nos estágios 1 a 3a devem ser encaminhados às unidades de atenção especializadas em doença renal crônica se apresentar uma das seguintes alterações clínicas: RAC acima de 1 g/g, se não diabético, e perda de 30% de TFG com Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA) ou Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina (BRA) ⁽¹⁾.

Pacientes em estágio 3b devem ser encaminhados às unidades de atenção especializadas em doença renal crônica quando apresentarem uma das seguintes alterações clínicas: RAC acima de 300 mg/g, se não diabético, e perda de 30% de TFG com IECA ou BRA. A avaliação da TFG, do EAS, RAC e da dosagem de potássio sérico deverá ser realizada semestralmente. Os demais exames deverão ser realizados anualmente conforme descrito abaixo: cálcio, fósforo, PTH e proteínas totais e frações ⁽¹⁾.

O acompanhamento de pacientes em estágios 4 e 5 em diálise ou não deverá ser realizado pela equipe multiprofissional composta de no mínimo os seguintes profissionais: médico nefrologista, enfermeiro, nutricionista, psicólogo, assistente social, nas unidades de atenção especializadas em doença renal crônica, mantendo vínculo com as Unidades Básicas de Saúde (UBS) ⁽¹⁾.

Os pacientes com DRC devem ser encaminhados para os serviços especializados em transplante, desde o estágio 5 (não dialítico). Duas modalidades de transplante de rim podem ser consideradas, de acordo com o tipo de doador, em transplante com doador vivo ou doador falecido. Pode-se considerar o transplante preemptivo, que é aquele realizado antes do paciente iniciar TRS. A indicação de transplante deve seguir as orientações da Portaria GM/MS N° 2.600, de 31 de outubro de 2009, ou a que venha a substituir ⁽¹⁾.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Dapagliflozina é um inibidor potente, altamente seletivo e ativo por via oral, do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) renal humano, o principal transportador responsável pela reabsorção da glicose renal. A inibição do SGLT2 pela dapagliflozina reduz a absorção de glicose do filtrado glomerular no túbulo renal proximal, com redução concomitante da reabsorção de sódio, levando à excreção urinária da glicose e diurese osmótica. A dapagliflozina, portanto, aumenta a entrega de sódio ao túbulo distal, o qual aumenta a retroalimentação no túbulo glomerular e reduz a pressão intraglomerular. Este efeito combinado com a diurese osmótica leva a uma redução na sobrecarga de volume, redução na pressão sanguínea e menor pré-carga e pós-carga, o que pode ter efeito benéfico na remodelação cardíaca e preservar a função renal. Outros efeitos incluem um aumento do hematócrito e redução de peso. Os benefícios cardiovasculares da dapagliflozina não são dependentes unicamente do efeito da diminuição da glicemia sanguínea, e não são limitados a pacientes com diabetes. Adicionalmente à osmose diurética e às ações hemodinâmicas relacionadas à inibição do SGLT2, efeitos secundários significativos no metabolismo do miocárdio, canais iônicos, fibrose, adipocinas e ácido úrico, podem ser mecanismos subjacentes dos efeitos positivos da dapagliflozina no sistema cardio-renal⁽³⁾.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Dapagliflozina
Nome comercial	Forxiga®
Apresentação	Comprimidos revestidos de 5 mg em embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos de 10 mg em embalagens com 14 ou 30 comprimidos.
Detentor do registro	AstraZeneca do Brasil LTDA.®
Fabricante	AstraZeneca do Brasil LTDA.®
Indicação aprovada na Anvisa	Indicado para doença renal crônica em pacientes adultos.
Indicação proposta	Tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão.
Posologia e Forma de Administração	Recomenda-se o uso na dose de 10 mg uma vez ao dia por via oral, a qualquer hora do dia e independente de refeições.



Patente

PI0311323-0 LoE 15/05/2023. Recentemente a AstraZeneca ingressou com a ação n. 1064209-43.2021.4.01.3400 (9ª Vara Federal Cível da SJDF) para obter o ajuste do prazo da patente da dapagliflozina em razão dos atrasos cometidos pelo INPI para a concessão da referida patente. O INPI aceitou o pedido de liminar da AstraZeneca e publicou que a patente está sub judice.

Fontes: Bula do medicamento e processo MS 25000.017587/2022-31.

Contraindicações: Esse medicamento é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade a dapagliflozina ou aos outros componentes da fórmula.

Cuidados e Precauções: Uso em pacientes com insuficiência renal: Há poucos dados sobre o tratamento inicial em pacientes com TFG_e < 25 mL/min/1,73m². Os resultados do estudo da dapagliflozina em pacientes com doença renal crônica (DAPA-CKD) incluíram pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e pacientes não diabéticos, com TFG_e ≥ 25 e ≤ 75 mL/min/1,73m². Durante o estudo, o tratamento foi continuado mesmo com a queda da TFG_e a níveis menores que 25 mL/min/1,73m². A eficácia da dapagliflozina na redução da glicose é dependente da função renal, e é reduzida em pacientes cuja TFG_e é < 45 mL/min/1,73m². **Cetoacidose em pacientes com diabetes mellitus:** Houve relatos de cetoacidose, incluindo cetoacidose diabética, em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 tomando dapagliflozina e outros inibidores de SGLT2. **Fasciíte necrosante do períneo (Gangrena de Fournier):** Casos raros, mas potencialmente fatais, de fasciíte necrosante ou gangrena de Fournier foram relatados no período pós-comercialização.

Eventos adversos: Infecções e infestações: infecção genital (comum); infecção no trato urinário (comum). **Alterações na musculatura esquelética e tecidos conectivos:** dor nas costas (comum). **Transtornos urinários renais:** polaciúria e poliúria (comuns). **Distúrbios do metabolismo e nutrição:** cetoacidose diabética (rara). **Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos:** erupção cutânea (frequência desconhecida); fasciíte necrosante do períneo (Gangrena de Fournier) (frequência desconhecida).

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 2 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço proposto pelo demandante ¹	Preço Fábrica (PF) 18% ²	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ³	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ⁴ em 18/04/2022
Caixa com 30 comprimidos de 10 mg	R\$ 66,59	R\$ 151,40	R\$ 118,80	2,17 por comprimido de 10 mg. Caixa com 30 comprimidos: R\$ 65,10

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

² Lista de preços de medicamentos – Preço Fábrica (PF) 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista atualizada em 12/04/2022. Medicamento não sujeito a CAP; sem isenção de ICMS e com direito a crédito presumido (lista positiva PIS/COFINS);

³ Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista atualizada em 12/04/2022. Medicamento não sujeito a CAP; sem isenção de ICMS e com direito a crédito presumido (lista positiva PIS/COFINS);

⁴ Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela AstraZeneca do Brasil LTDA.[®] sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de dapagliflozina para tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

Com o objetivo de elaborar uma pergunta de pesquisa para orientar a busca de evidências na literatura médica, o demandante utilizou a estratégia PICO cuja estruturação apresenta-se na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes adultos com doença renal crônica (DRC) em uso de terapia padrão*
Intervenção (tecnologia)	Dapagliflozina + terapia padrão
Comparador	Placebo + terapia padrão
Desfechos (Outcomes)	Avaliação clínica: eficácia**, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise, ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas

Legenda: *Como terapia padrão entende-se como o tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) na dose máxima tolerada e manejo das comorbidades e complicações da DRC. Caso, o paciente não tolere IECA ou BRA a terapia padrão no manejo da DRC é considerada como o manejo de comorbidades e complicações da DRC. **Incluindo progressão da DRC, mortalidade e hospitalização. DRC: doença renal crônica; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores de receptores da angiotensina.

Pergunta: “Dapagliflozina adicionada à terapia padrão é eficaz, segura e custo-efetiva como tratamento de DRC para pacientes adultos versus placebo+ terapia padrão?”

O demandante apresentou as evidências científicas em forma de revisão sistemática. A pergunta de pesquisa elaborada e os critérios de elegibilidade incluíram os componentes da estratégia PICO apresentada. Foram realizadas buscas em quatro bases de dados da literatura médica com data de corte em 15/09/2021, sem restrição de ano de publicação ou idioma. As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: MEDLINE (*United States National Library of Medicine*), Biblioteca Cochrane, LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde/BVS - Biblioteca Virtual em Saúde) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). O demandante declarou que foram conduzidas buscas complementares em outras fontes: *websites* de agências de avaliação de tecnologias em saúde; instituições correlatas e suas bases de dados e no Google[®] e outras ferramentas. Foram também realizadas buscas manuais em referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas. Foram apresentadas as estratégias de busca elaboradas para cada base de dados consultada (**ANEXO 1**). As estratégias foram formuladas pela utilização combinada de descritores de

tesauros específicos e vocábulos livres, no caso da base MEDLINE e da biblioteca Cochrane, e apenas com vocábulos livres para as outras duas bases.



Fonte: Elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos conduzida pelo demandante. **Fonte:** processo MS 25000.017587/2022-31.

O demandante apresentou os critérios de elegibilidade utilizados para a seleção dos estudos. Os critérios de inclusão apresentados foram os seguintes: revisões sistemáticas com ou sem metanálise, Estudos controlados randomizados (ECRs) e avaliações econômicas; envolvendo pacientes adultos com DRC em uso de dapagliflozina; comparação direta ou indireta com placebo adicionado à terapia padrão. Os critérios de exclusão apresentados foram os seguintes: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e fase II, estudos observacionais, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, estudos sem grupo comparador, estudos com desfechos substitutos e tamanho amostral.

Relata-se, de forma detalhada, o processo de seleção de artigos, realizado em pares, de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos. O processo de seleção foi apresentado também na forma de fluxograma (**Figura 2**). Os artigos excluídos após leitura completa foram apresentados em tabela com as justificativas para exclusão.

O demandante não relata se a extração de dados dos estudos foi conduzida de forma pareada. Os dados extraídos foram apresentados na forma de tabelas.

A avaliação do risco de viés dos estudos foi realizada pela utilização das ferramentas *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 (RoB 2.0)⁽⁴⁾. A qualidade da evidência foi avaliada por meio do sistema GRADE⁽⁵⁾.

Como resultado das buscas do demandante foram recuperados 173 documentos dos quais 18 foram selecionados para leitura na íntegra. Após leitura completa foram excluídos 14 estudos, restando 4 para inclusão no relatório.

Foram incluídos: um estudo clínico controlado randomizado, duplo-cego, de fase 3⁽⁶⁾ e três análises *post hoc* de dois estudos clínicos controlados randomizados⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾.

A Secretaria Executiva da Conitec conduziu uma busca estruturada complementar utilizando os mesmos critérios empregados pelo demandante, quais sejam, questão de pesquisa, componentes da estratégia PICO e critérios de inclusão e exclusão de estudos, sem limites para período de publicação. Foram selecionados somente estudos publicados em inglês, espanhol e português. As buscas foram realizadas em 05/04/2022 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via Pubmed (*United States National Library of Medicine*), EMBASE® (Elsevier®), Biblioteca Cochrane, LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde/BVS - Biblioteca Virtual em Saúde); ClicalTrials.gov (*U.S. National Library of Medicine*) e *World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Portal*. As estratégias de busca para cada base consultada foram elaboradas pela combinação de descritores provenientes de tesaurus específicos para cada base e de termos livres, extraídos da literatura médica e revisões sistemáticas sobre o tema (**ANEXO 1**).

O processo de seleção dos estudos recuperados desenvolveu-se de acordo com as seguintes etapas: identificação e exclusão de duplicatas; primeira seleção dos estudos remanescentes, de acordo com critérios de inclusão e exclusão, por leitura de título e resumo, e segunda seleção por leitura completa.

Os estudos elegíveis após a segunda seleção de acordo com a estratégia PICO e com os critérios de elegibilidade foram apresentados segundo as suas características em quadro (**ANEXO 2**) contendo a identificação do estudo; identificação das principais características de base da população incluída; identificação detalhada das tecnologias avaliadas no estudo; aspectos metodológicos e apresentação dos desfechos avaliados e da magnitude dos efeitos das intervenções. A avaliação do risco de viés dos estudos clínicos foi realizada por meio da ferramenta para estudos controlados randomizado RoB 2 (*RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials*). A qualidade da evidência para cada desfecho foi avaliada por meio da ferramenta GRADE.

Em relação ao resultado das buscas realizadas pela Secretaria Executiva da Conitec, foram recuperados 967 documentos dos quais 374 eram duplicatas. Foram selecionados para triagem pela leitura do título e resumo 593 documentos, dos quais 563 foram eliminados, restando 30 para etapa final de leitura completa. Após leitura completa eliminaram-se 24 estudos. Dessa forma incluíram-se 6 estudos para análise no parecer.

Os estudos incluídos pela Secretaria Executiva da Conitec foram seis estudos controlados randomizados de fase 3^{(6,10-13)(14)}.

Em continuidade a esta etapa, os estudos selecionados pelo demandante foram avaliados segundo os componentes da pergunta PICO e os critérios de inclusão e exclusão apresentados pelo demandante (**Quadro 3**).

Quadro 3 - Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Heerspink <i>et al.</i> , 2020 (ECR - DAPA CKD) (NCT03036150)	X	
Zelniker <i>et al.</i> , 2021 (Análise <i>post hoc</i> do ECR DECLARE TIMI 58 - NCT01730534)		X – Tipo de estudo fora do PICO proposto pelo demandante
Mosenzon <i>et al.</i> , 2021 (Análise <i>post hoc</i> do ECR DECLARE TIMI 58 - NCT01730534)		X – Tipo de estudo fora do PICO proposto pelo demandante
Jhund <i>et al.</i> , 2021 (Análise <i>post hoc</i> do ECR DAPAHF - NCT03036124)		X – Tipo de estudo fora do PICO proposto pelo demandante

Após análise dos estudos incluídos pelo demandante, identificou-se que três deles, por se tratar de análises *post hoc*, não atendiam ao que fora especificado na pergunta PICO pelo demandante. Paralelamente, A Secretaria Executiva da Conitec incluiu neste parecer, além do ECR proposto pelo demandante, mais cinco ECR de fase 3, tipo de estudo pré-especificado na pergunta PICO. Esses estudos estão descritos em detalhes no **ANEXO 2** e os principais resultados sistematizados por desfechos descritos a seguir.

Quando possível foram realizadas metanálise dos estudos utilizando-se quando possível um modelo de efeitos aleatórios. As estimativas pontuais de cada estudo foram agrupadas pelo método genérico de variância inversa de Der Simonian e Laird. A heterogeneidade das estimativas do efeito de tamanho da amostra ao longo destes estudos foi quantificada pela estatística I^2 . Todas as análises de dados foram realizadas no *software Review Manager* 5.4.1.

6.2 Evidência Clínica

6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

A estratégia terapêutica de associação de dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia a tratamentos com IECA ou BRA em indivíduos com doença renal crônica demonstrou em longo prazo ter um efeito benéfico em relação ao declínio da função renal em relação ao uso de IECA ou BRA isolado e, nessa população, possível efeito benéfico no sistema cardiovascular, principalmente na prevenção de insuficiência cardíaca, com impacto positivo na mortalidade por todas as causas. É alta a certeza de que a utilização dessa estratégia diminuiu em média 44% as taxas de decréscimo clinicamente significativo da função renal; de indivíduos que atingem doença renal em estágio final ou de mortalidade por causas renais. Quando se agrega a esses desfechos a mortalidade por causas cardiovasculares, é possível, com baixa certeza, que a estratégia com dapagliflozina reduza a taxa de eventos em 31%, em média. É moderada a certeza de que a estratégia com dapagliflozina reduziu em 16%, na média, a taxa de mortalidade por todas as causas. Em população composta apenas por indivíduos com doença renal crônica houve diminuição média de 29% nas taxas de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares.

Em associação aos desfechos clínicos a utilização da estratégia com dapagliflozina parecer ter diminuído a taxa estimada de declínio da filtração glomerular em longo prazo e a relação albumina-creatinina urinárias em 24 semanas de uso, concorrendo provavelmente para a melhoria da função renal.

Desfecho 1 – Declínio da função renal

O declínio da função renal foi avaliado por meio de dois desfechos compostos em três estudos controlados randomizados de fase 3 envolvendo um total de 26.208 participantes^(6,11,13).

O primeiro desfecho era composto por três componentes: **(A)** um decréscimo sustentado de 40% ou mais na taxa de filtração glomerular (TFG) para menos de 60 mL/min/1,73 m², em um estudo⁽¹³⁾, ou de pelo menos 50% em dois estudos^(6,11); **(B)** diagnóstico de doença renal em estágio final (DREF) durante o estudo, definido como necessidade de diálise por período igual ou maior a 28 dias, necessidade de transplante renal ou taxa de filtração glomerular menor que 15 mL/min/1,73 m²; **(C)** morte por causas renais. Registrou-se a ocorrência do primeiro entre esses três eventos.

No segundo desfecho composto, avaliado somente em dois dos três estudos, foram considerados os mesmos 2 primeiros componentes do primeiro desfecho, além de morte por causas renais ou cardiovasculares.

As principais características dos participantes dos três estudos estão sumarizadas na **Tabela 2**. A descrição detalhada está no **ANEXO 2**.

Tabela 2 - Características demográfica e clínicas dos participantes dos estudos DAPA-CKD, DAPA-HF e DECLARE-TIMI 58.

Principais características demográficas e clínicas na linha de base	Estudos		
	Heerspink <i>et al.</i> , 2020 (DAPA-CKD) ⁽⁶⁾	McMurray <i>et al.</i> , 2019 (DAPA-HF) ⁽¹¹⁾	Wiviott <i>et al.</i> , 2019 (DECLARE-TIMI 58) ⁽¹³⁾
Idade em anos (média ±DP) grupo dapagliflozina/placebo	61,8 ±12,1/61,9 ±12,1	66,2 ±11,0/66,5 ±10,8	63,9 ±6,8/64,0 ±6,8
Proporção de mulheres (número (%))	709 (32,9)/716 (33,3)	564 (23,8)/545 (23,0)	3171 (36,9)/3251 (37,9)
Taxa de filtração glomerular estimada (mL/min/1,73 m ²) (média ±DP)	43,2 ±12,3/43,0 ±12,4	66,0 ±19,6/65,5 ±19,3	85,4 ±15,8/85,1 ±16,0
Relação albumina/creatinina urinária (mg/g) (mediana e amplitude interquartis)	965 (472-1903)/934 (482-1868)	-	-
Diabetes tipo 2 (número (%))	1455 (67,6)/1451 (67,4)	993 (41,8)/990 (41,8)	8582 (100)/8578 (100)
Doença cardiovascular (número (%))	813 (37,8)/797 (37,0)	2373 (100)/2371 (100)	7473 (87,1)/7485 (87,3)
Insuficiência cardíaca (número (%))	235 (10,9)/233 (10,8)	2373 (100)/2371 (100)	852 (9,9)/872 (10,2)
Uso de IECA ou BRA (número (%))	IECA 673 (31,3)/681 (31,6) e BRA 1444 (67,1)/1426 (66,3)	IECA 1332 (56,1)/1329 (56,1) e BRA 675 (28,4)/632 (26,7)	6977 (81,3)/6973 (81,3)

Legenda: IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador dos receptores de angiotensina; DP: desvio padrão.

No estudo do grupo de Heerspink os participantes foram diagnosticados com doença renal crônica em alto ou muito alto risco de progressão, pela análise da taxa de filtração glomerular média e relação albumina-creatinina. Esses participantes apresentavam albuminúria na linha de base. Importante ressaltar que para a maioria dos participantes nesse estudo identificou-se taxa de filtração glomerular estimada maior que 30 mL/min/1,73 m², cerca de 86%. Já os participantes dos estudos dos grupos de McMurray e Wiviott não necessariamente estavam diagnosticados com doença renal crônica na linha de base e, a depender da relação albumina-creatinina e outros marcadores de doença renal, estariam, parte deles, a princípio em risco baixo a moderado de progressão de doença renal.

No estudo do grupo de McMurray todos os participantes foram diagnosticados com insuficiência cardíaca e alto risco de doença cardiovascular aterosclerótica, enquanto nos outros estudos essa parcela foi muito menor (10%). No estudo do grupo de Wiviott todos os participantes foram diagnosticados com diabetes tipo 2, enquanto essa proporção variou entre 40 e 65% nos outros estudos.

Assim, as populações dos estudos de McMurray e Wiviott apresentavam na linha de base vários fatores de risco que poderiam contribuir para o desenvolvimento de doença renal crônica, mas não necessariamente estavam diagnosticados com a doença, enquanto, a maior parte da população no estudo de Heerspink já estava em estágio mais avançado da doença na linha de base e apresentava vários fatores de risco para a progressão da doença.

As intervenções (dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia) e comparadores (placebo) foram os mesmos para os três estudos, assim como a proporção de participantes em uso de IECA ou BRA. A mediana do tempo de acompanhamento foi maior para o estudo de Wiviott, 4,2 anos (AIQ 3,9 a 4,4 anos), seguido pelo estudo de Heerspink, 2,4 anos (AIQ 2,0 a 2,7 anos) e pelo estudo de McMurray, 1,5 ano (AIQ 0 a 2,3 anos).

Em metanálise do primeiro desfecho (eventos: decréscimo TFG; DREF ou morte por causas renais) foram utilizados dados provenientes dos três estudos (todos de análises por intenção de tratar). A utilização de dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia, associada a IECA ou BRA, em relação à placebo associada a IECA ou BRA diminui a taxa de eventos em 44%, em média, com significância estatística (medida sumária HR 0,56 (IC 0,48 a 0,64); $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$) (**Figura 3**). A qualidade da evidência para essa medida de efeito sumário é alta (**ver ANEXOS 3 e 4**). Para esse desfecho composto não foram relatados os efeitos relativos para os componentes individuais nos estudos incluídos na metanálise.

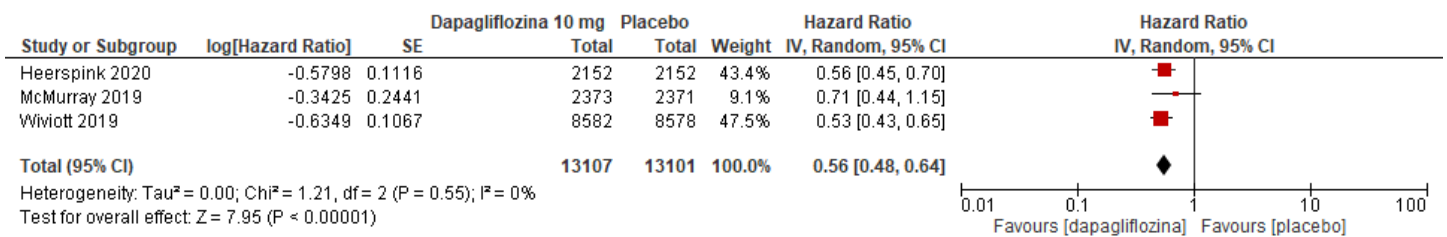


Figura 3 - Medida sumária para o desfecho composto decréscimo TFG; DREF ou morte por causas renais.

O segundo desfecho foi um composto semelhante ao primeiro com a inclusão de morte por causas cardiovasculares. Para esse desfecho foram incluídos em metanálise os resultados dos estudos de Heerspink e de Wiviott.

A utilização de dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia, associada a IECA ou BRA, em relação à placebo associada a IECA ou BRA diminui a taxa de eventos em 31%, em média, com significância estatística (medida sumária HR 0,69 (IC 0,55 a 0,85); $p < 0,0006$; $I^2 = 74\%$) (**Figura 4**). A qualidade da evidência para essa medida de efeito sumário é baixa, com penalizações por inconsistência e evidência indireta (**ver ANEXOS 3 e 4**).

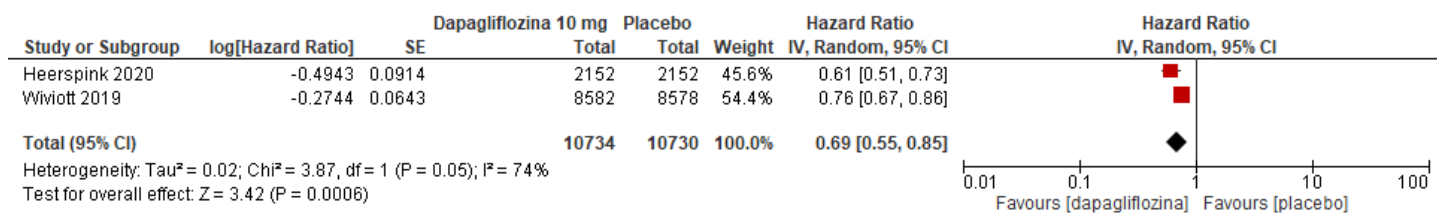


Figura 4 - Medida sumária para o desfecho composto decréscimo TFG; DREF ou morte por causas renais ou cardiovasculares.

Para esse desfecho composto foram relatados os efeitos relativos dos componentes separadamente no estudo de Heerspink e parcialmente no estudo de Wiviott. No estudo de Heerspink demonstrou-se a manutenção do benefício do tratamento com dapagliflozina 10 mg em relação à placebo para a maioria dos componentes do desfecho composto, exceto para morte por causas cardiovasculares (HR 0,81 (IC 95% 0,58 a 1,12)). Em análise de subgrupos sugere-se que o benefício, quando se considera o desfecho composto, mantém-se independentemente de diagnóstico de diabetes tipo 2. Ainda sobre a análise de subgrupos observou-se que o efeito é mantido em grupos com taxa de filtração glomerular estimada <45 mL/min/1,73 m² e naqueles com taxa de filtração glomerular ≥45 mL/min/1,73 m², assim como em grupo com relação albumina-creatinina ≤1000 mg/g e naqueles com relação albumina-creatinina >1000 mg/g.

No estudo de Wiviott também não se manteve o benefício para o componente morte por causas cardiovasculares (HR 0,98 (IC 95% 0,82 a 1,17)). Em análise de subgrupos apresentada nesse mesmo estudo sugere-se que o benefício, quando se considera o desfecho composto, mantém-se independentemente de diagnóstico de doença aterosclerótica cardiovascular ou presença de múltiplos fatores de risco para doença aterosclerótica (p=0,67).

Desfecho 2 – Mortalidade por todas as causas

Para este desfecho foi possível incluir em metanálise os três estudos de Heerspink, McMurray e Wiviott. Quando adicionada ao regime de tratamento com IECA ou BRA, dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia diminui a taxa de mortalidade por todas as causas em relação ao tratamento com IECA ou BRA isoladamente. A magnitude dessa diminuição é, em média, de 16%, com significância estatística (HR 0,84 (IC 95% 0,72 a 0,97); p=0,02; I²=54%) (**Figura 5**). A qualidade da evidência para este efeito sumário é moderada (**ver ANEXOS 3 e 4**).

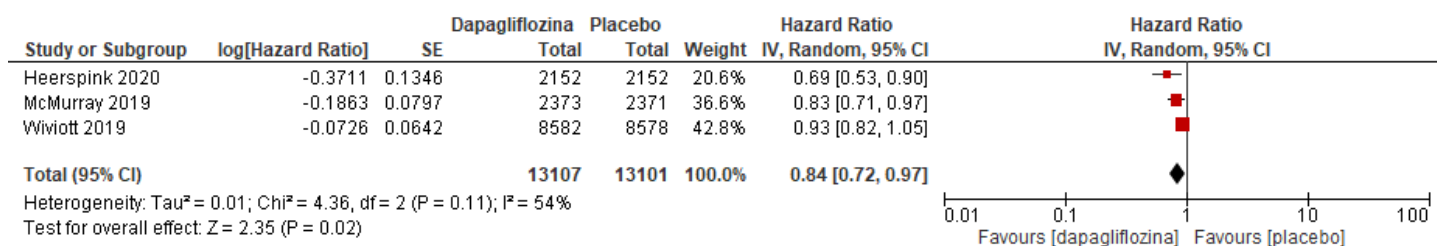


Figura 5 - Medida sumária para o desfecho mortalidade por todas as causas.



Quando se comparam as taxas de eventos por 100 pacientes-ano nos grupos placebo dos três estudos, observa-se que a taxa de mortalidade por todas as causas foi muito maior nos participantes do grupo placebo do estudo de Wiviott (16,4 eventos por 100 pacientes-ano) do que os dos estudos de Heerspink (3,1/100 p/a) e McMurray (9,5/100 p/a). É possível que em função dos critérios de exclusão utilizados no estudo de Wiviott, entre os quais está a restrição à admissão de participantes com *clearance* de creatinina <60 mL/min, o efeito protetor renal de dapagliflozina, visto na seção anterior, não tenha se destacado nesta população, que sofreu taxas altas de eventos cardiovasculares adversos como morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio e derrame isquêmico, para os quais o uso de dapagliflozina parece não estar associado a benefício (HR 0,93 (IC 95% 0,84 a 1,03)).

Desfecho 3 – Eventos cardiovasculares em indivíduos com doença renal crônica (hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares)

Para este desfecho composto foi avaliado principalmente o estudo do grupo de Heerspink, no qual se incluíram somente indivíduos com doença renal crônica na linha de base. O estudo do grupo de Wiviott foi avaliado de forma subsidiária para coletar informações sobre desfechos cardiovasculares em subgrupos com doença renal crônica.

No estudo de Heerspink avaliou-se o tempo até o primeiro de dois eventos, hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares. Após período de seguimento com mediana de 2,4 anos, tratamentos com dapagliflozina associada a IECA ou BRA em relação a IECA ou BRA isolado diminuíram a taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares em média por 29%, com diferença estatística significativa ($p=0,009$) (HR 0,71 (IC 95% 0,55 a 0,92)).

No estudo de Wiviott duas análises de subgrupos mostraram o efeito de dapagliflozina em associação a IECA ou BRA em relação a IECA ou BRA isolado em desfecho cardiovascular composto por hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares. Na primeira análise, em indivíduos com eTFG entre 60 e < 90 mL/min/1,73 m², a estratégia de associação de dapagliflozina resultou em taxas de eventos menores que a estratégia com IECA ou BRA isolado (HR 0,79 (IC 95% 0,66 a 0,95)). A segunda análise de subgrupo restringiu-se a participantes com eTFG < 60 mL/min/1,73 m², com resultados diferentes da primeira análise, não se identificando diferença entre as duas estratégias (HR 0,78 (IC 95% 0,55 a 1,09)).

Desfecho 4 – Taxa de filtração glomerular estimada

As variações médias das taxas estimadas de filtração glomerular no período de 18 a 24 semanas de tratamento com dapagliflozina foram apresentadas em três estudos menores que os já descritos até este ponto (Pollock *et al.*, 2019⁽¹⁴⁾;

Fioretto *et al.*, 2018⁽¹⁰⁾; Petrykiv *et al.*, 2017⁽¹²⁾) e, em longo prazo, no estudo do grupo de Heerspink. As principais características demográficas e clínicas dos estudos estão apresentadas na **Tabela 3** e a descrição detalhada no **ANEXO 2**. Diferentemente do conjunto dos três estudos avaliados anteriormente, todos os participantes desses estudos aqui avaliados foram diagnosticados com doença renal crônica. No estudo do grupo de Fioretto todos os participantes foram diagnosticados com doença renal crônica em estágio 3A. Todos os participantes foram diagnosticados com diabetes tipo 2. A grande maioria fazia tratamento com IECA ou BRA, ao qual se adicionou dapagliflozina 10 mg ou placebo uma vez ao dia por 24 a 30 semanas.

Tabela 3 - Características demográfica e clínicas dos participantes dos estudos DELIGHT, DERIVE E NRT 4439.

Principais características demográficas e clínicas na linha de base	Estudos		
	Pollock <i>et al.</i> , 2019 (DELIGHT) ⁽¹⁴⁾	Fioretto <i>et al.</i> , 2018 (DERIVE) ⁽¹⁰⁾	Petrykiv <i>et al.</i> , 2017 (NTR 4439) ⁽¹²⁾
Idade em anos (média ±DP) grupo dapagliflozina/placebo (exceto para DERIVE)	64,7 ±8,5/64,7 ±8,6	Média (mediana) 65,3 (66)/66,2 (68)	61,0 ±9,0
Proporção de mulheres (número (%))	43 (29)/43 (30)	69 (43,1)/70 (43,5)	8 (23,0)
Taxa de filtração glomerular estimada (mL/min/1,73 m ²) (média ±DP)	47,7 ±13,5/50,2 ±13,0	53,3 ±8,7/53,6 ±10,6	72 ±21
Relação albumina/creatinina urinária (mg/g) (mediana e amplitude interquartis) (exceto para NTR 4439)	257,5 (80-949)/270 (69-751)	23,5 (2,7-5852)/29,0 (3,8-8474)	Média geométrica (25º ao 75º percentil) 31 (13-68)
Diabetes tipo 2 (número (%))	148 (100)/145 (100)	160 (100)/161 (100)	34 (100)
Doença cardiovascular (número (%))	64 (44)/78 (54)	-	10 (30,3)
Insuficiência cardíaca (número (%))	-	-	-
Uso de IECA ou BRA (número (%))	IECA 147(99)/143 (99)	IECA ou BRA 137 (85,6)/132 (82,0)	32 (97)

Legenda: IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador dos receptores de angiotensina; DP: desvio padrão.

Para este desfecho foi possível incluir os três estudos na metanálise. A adição de dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia a tratamento com IECA ou BRA, em relação a tratamento com IECA ou BRA isolado, em até 24 semanas, está associada a um maior declínio da taxa de filtração glomerular estimada, da magnitude de -3,01, em média, com significância estatística (**Figura 6**).

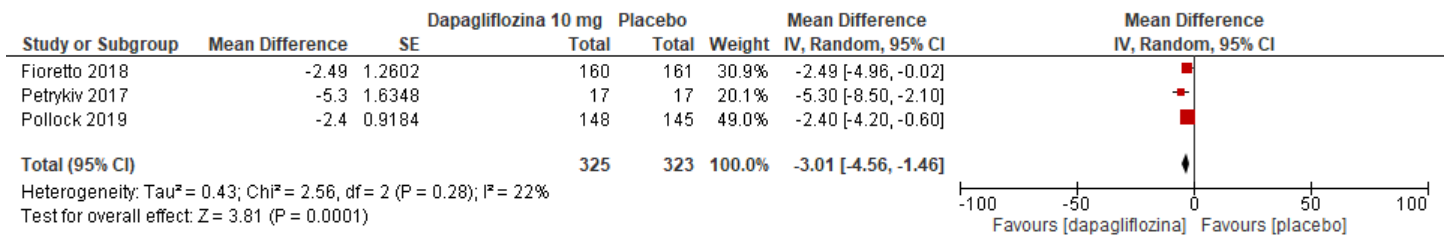


Figura 6 - Medida sumária para o desfecho taxa de filtração glomerular estimada em 24 semanas.

Esse efeito de declínio em curto prazo da taxa de filtração glomerular parece contraintuitivo, visto que tem direção oposta era esperada, que seria aumento ou estabilização da TFG estimada (eTFG). Entretanto, alguns medicamentos como dapagliflozina apresentam um padrão de ação em curto prazo diferente do de longo prazo, abaixando a eTFG, inicialmente, que poderia estar aumentada devido a hiperfiltração ou hipertrofia, mas estabilizando-a ou diminuindo a taxa de declínio em longo prazo (**Figura 7**).

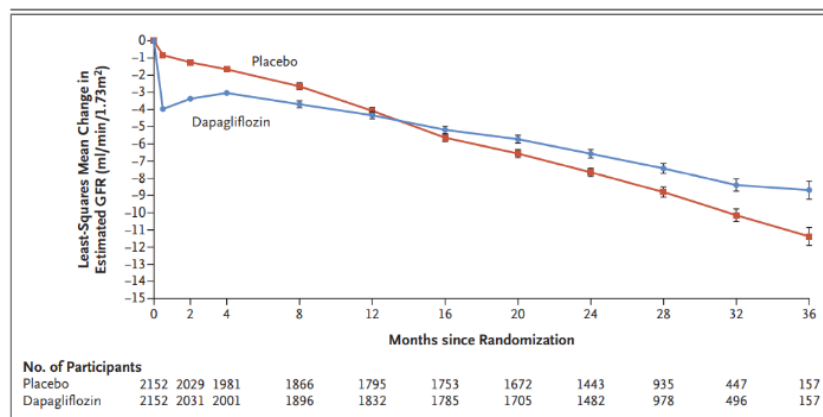


Figura 7 - Estabilização da taxa de filtração glomerular estimada no grupo que foi tratado com dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia, após um ano de tratamento (linha azul). Fonte: Heerspink *et al.*, 2020 (DAPA-CKD).

No estudo de Heerspink a eTFG no período de 30 meses para os grupos que receberam dapagliflozina e placebo foram de, respectivamente, $-2,86 \pm 0,11$ e $-3,79 \pm 0,11$ mL/min/1,73 m² por ano, e a diferença entre as médias foi de 0,93 mL/min/1,73 m² por ano (IC 95% 0,61 a 1,25).

Desfecho 5 – Relação albumina-creatinina (Urac) após 24 semanas de tratamento.

A relação albumina-creatinina é um marcador de dano renal. É utilizado para identificar doença renal crônica e acompanhar sua progressão. Para este desfecho foram incluídos dois estudos (Pollock *et al.*, 2019; Petrykiv *et al.*, 2017). O estudo do grupo de Fioretto *et al.*, 2018 foi excluído da análise porque a população avaliada nesse estudo não apresentava albuminúria na linha de base, enquanto nos outros dois foram incluídos participantes com albuminúria >90%). A avaliação do efeito sumário calculado pela metanálise dos dois estudos sugere que tratamento com dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia associada a IECA ou BRA por 24 semanas diminui a Urac por uma magnitude média de 26,10% em relação à tratamento com IECA ou BRA isolado pelo mesmo período (Dif. Méd. -26,10 (IC 95% -34,53 a -17,68); $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$) (**Figura 8**).

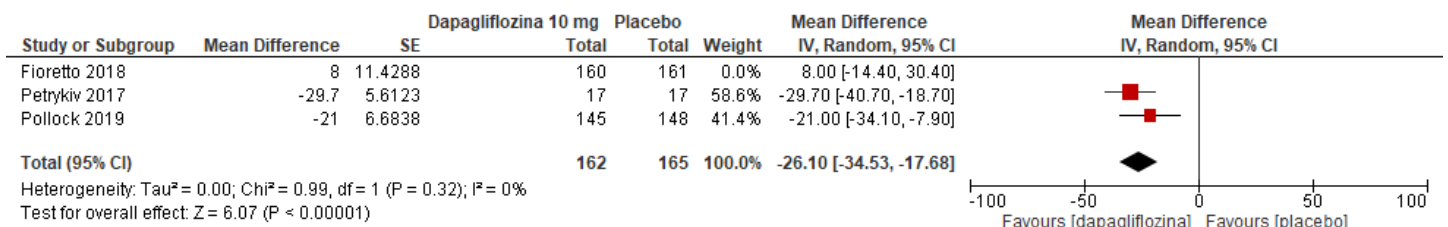
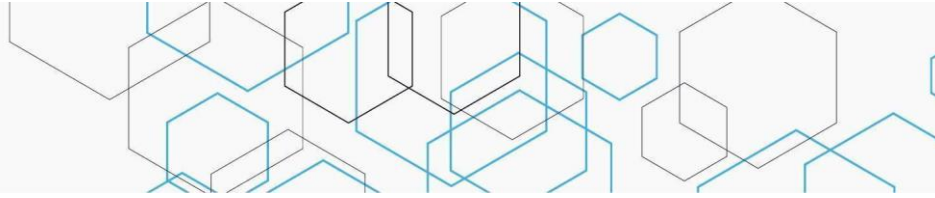


Figura 8 - Medida sumária para o desfecho relação albumina-creatinina em 24 semanas.



6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

A utilização da estratégia de tratamento com a associação de dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia a IECA ou BRA em relação a IECA ou BRA isolado causou uma redução média de 33 eventos adversos sérios por 1.000 pacientes tratados, podendo variar entre menos 48 e menos 15. O risco relativo de descontinuação do tratamento em função de eventos adversos não foi diferente entre as estratégias terapêuticas, assim como não foram diferentes os riscos relativos de amputação; fratura e depleção de volume.

A utilização de dapagliflozina foi associada a uma diminuição nos riscos relativos de eventos adversos relacionados aos rins (em média 11 a menos por 1000) e hipoglicemia severa (em média 3 a menos por 1000).

Identificou-se uma chance aumentada em duas vezes de ocorrência de cetoacidose diabética com a utilização da estratégia com dapagliflozina

Desfecho 1 - Segurança

Os eventos adversos relatados em três estudos (Wiviott; Heerspink; McMurray) foram utilizados para compor a análise deste desfecho. Os eventos adversos foram relatados em três categorias: quaisquer eventos adversos sérios; eventos adversos relacionados à descontinuação dos tratamentos e eventos adversos de interesse. Essas categorias serão relatadas separadamente a seguir.

Para a categoria qualquer evento adverso sério a estratégia de associação com dapagliflozina resultou em menor risco de qualquer evento adverso sério em metanálise dos três estudos citados, embora com um efeito relativo de baixa magnitude (diminuição em média de 9%) e o limite superior do intervalo de confiança muito próximo da não significância estatística (RR 0,91 (IC 95% 0,87 a 0,96); $p=0,0002$; $I^2=41\%$) (**Figura 9**). Entretanto, o resultado de não significância estatística também seria favorável a utilização da estratégia de associação com dapagliflozina. A diferença absoluta foi de 33 menos por 1000 no grupo que recebeu dapagliflozina podendo variar entre 48 menos por 1000 e 15 menos por 1000. A qualidade da evidência para este desfecho é moderada, com penalização por evidência indireta (**ver ANEXO 4**).

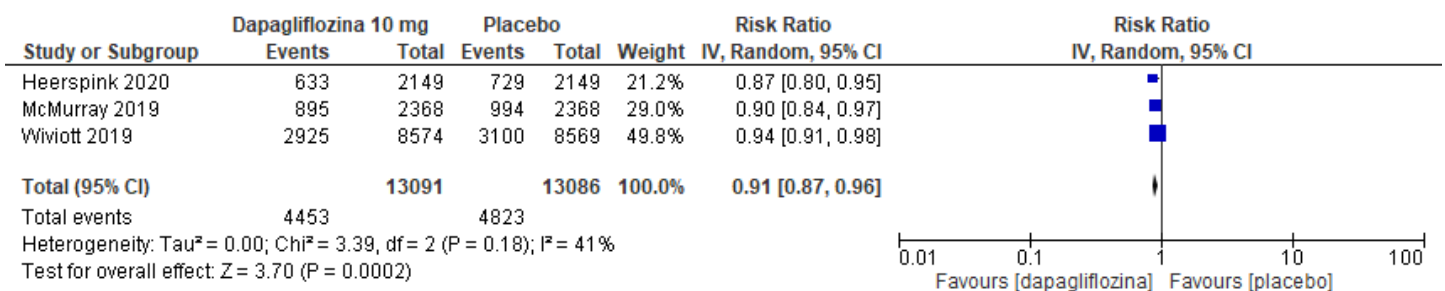


Figura 9 - Efeito relativo sumário para o desfecho quaisquer eventos adversos sérios.

Para o desfecho eventos adversos relacionados à descontinuação dos tratamentos foram incluídos os três estudos. Para esse desfecho, a estratégia com a adição de dapagliflozina não é diferente da utilização de IECA ou BRA isoladamente (RR 1,06 (IC 95% 0,92 a 1,24); $p=0,42$; $I^2=45\%$) (**Figura 10**). A diferença absoluta foi de 4 a mais por 1000 podendo variar entre 5 menos e 15 a mais por 1000 para o grupo que utilizou a associação com dapagliflozina. A qualidade da evidência para este desfecho é baixa com penalizações por evidência indireta e imprecisão (**ver ANEXO 4**).

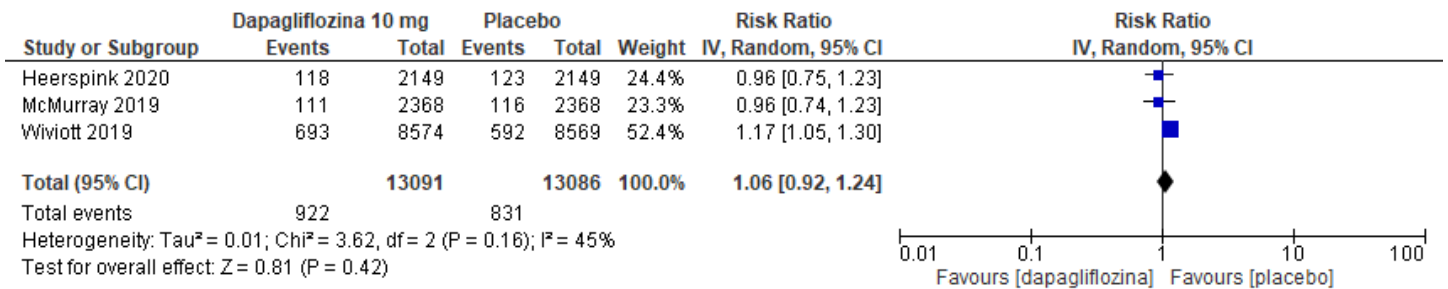


Figura 10 - Efeito relativo sumário para o desfecho eventos adversos relacionados à descontinuação dos tratamentos.

Os eventos adversos de interesse considerados foram os seguintes: amputação; cetoacidose diabética; fratura; eventos adversos relacionados aos rins; hipoglicemia severa e depleção de volume. Para cada um desses eventos foi possível sumarizar em metanálises os resultados provenientes dos três estudos já apresentados.

Para os desfechos amputação (RR 1,04 (IC 95% 0,84 a 1,29); $p=0,70$; $I^2=0\%$ - qualidade baixa) (**Figura 11**); fratura (RR 1,06 (IC 95% 0,94 a 1,18); $p=0,34$; $I^2=0\%$ - qualidade baixa) (**Figura 12**) e depleção de volume (RR1,13 (IC 95% 0,96 a 1,36); $p=0,12$; $I^2=47\%$ - qualidade baixa) (**Figura 13**) não houve diferença de risco relativo entre as estratégias.

Para o desfecho cetoacidose diabética (Peto OR 2,07 (IC 95% 1,15 a 3,74); $p=0,02$; $I^2=60\%$ - qualidade baixa) (**Figura 14**) a estratégia com dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia em associação a IECA ou BRA aumentou a probabilidade de cetoacidose diabética em média por duas vezes em relação a IECA ou BRA isolados.

Para os desfechos eventos adversos relacionados aos rins (RR 0,73 (IC 95% 0,59 a 0,92); $p=0,007$; $I^2=68\%$ - qualidade baixa); (**Figura 15**) e hipoglicemia severa (RR 0,66 (IC 95% 0,50 a 0,88); $p=0,005$; $I^2=0\%$ - qualidade moderada) (**Figura 16**) a estratégia com dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia associada a IECA ou BRA diminuiu o risco dos eventos em relação a IECA ou BRA isolado.

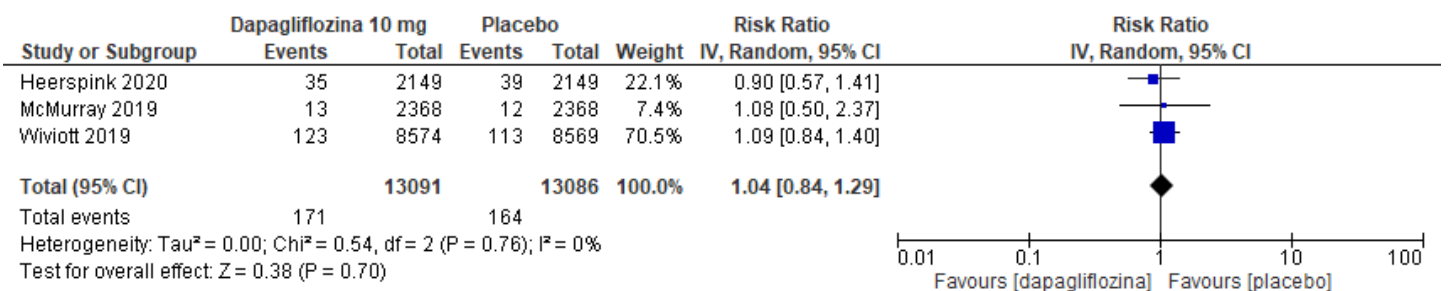


Figura 11 - Efeito relativo sumário para o desfecho amputação.

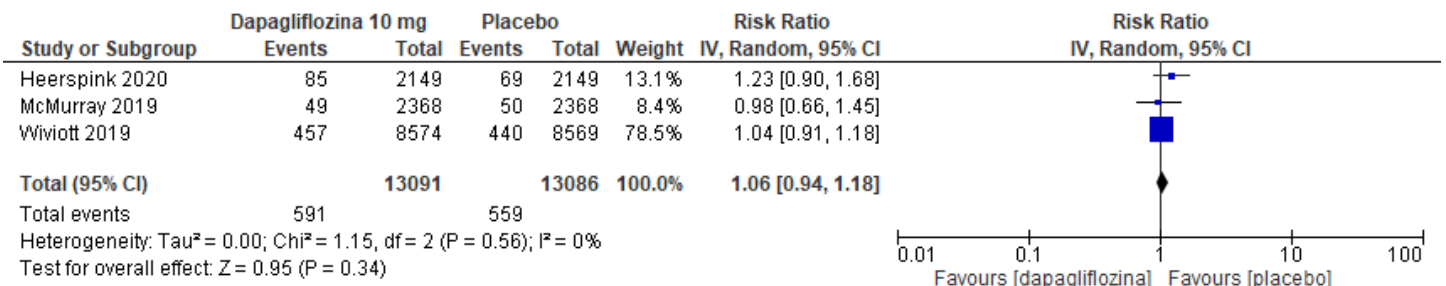


Figura 12 - Efeito relativo sumário para o desfecho fratura.

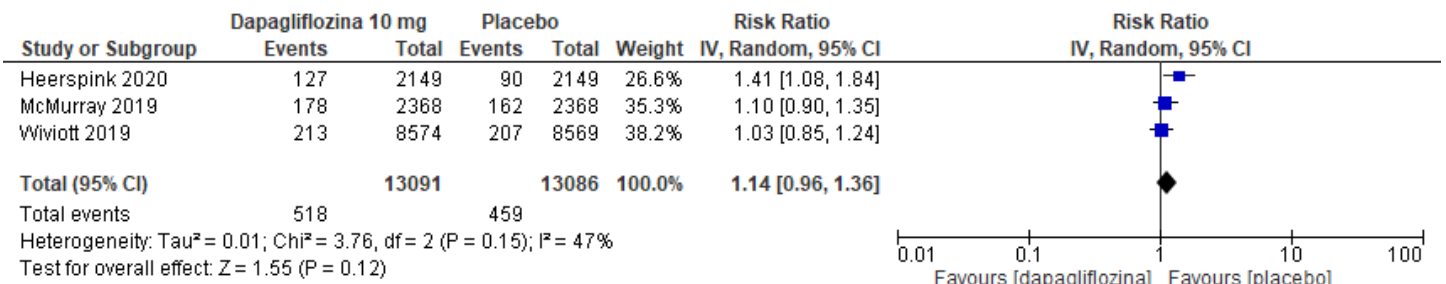


Figura 13 - Efeito relativo sumário para o desfecho depleção de volume.

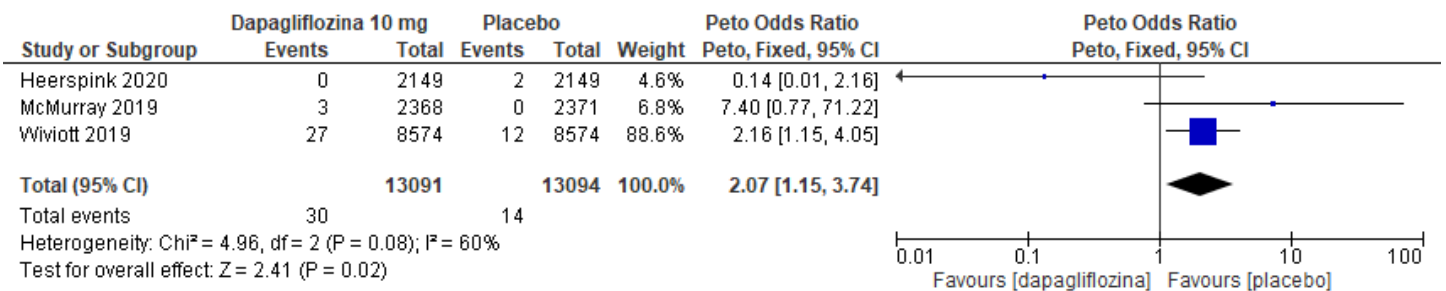


Figura 14 - Efeito relativo sumário para o desfecho cetose diabética.

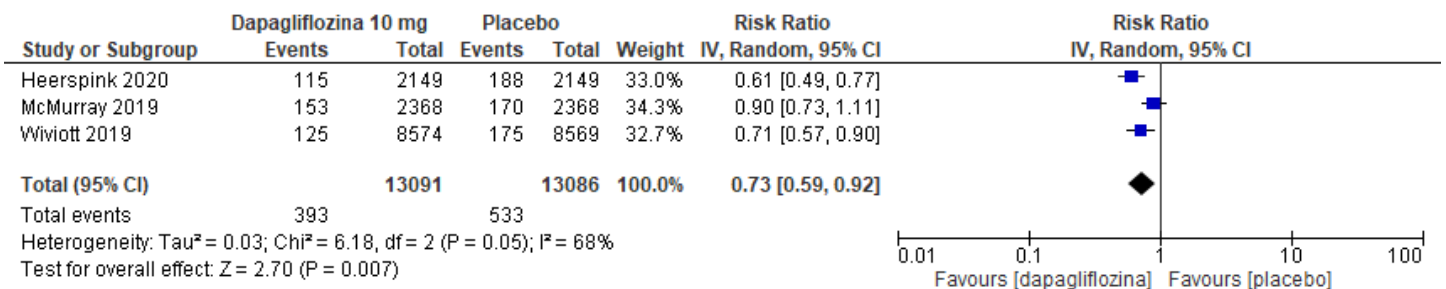


Figura 15 - Efeito relativo sumário para o desfecho eventos adversos relacionados aos rins.

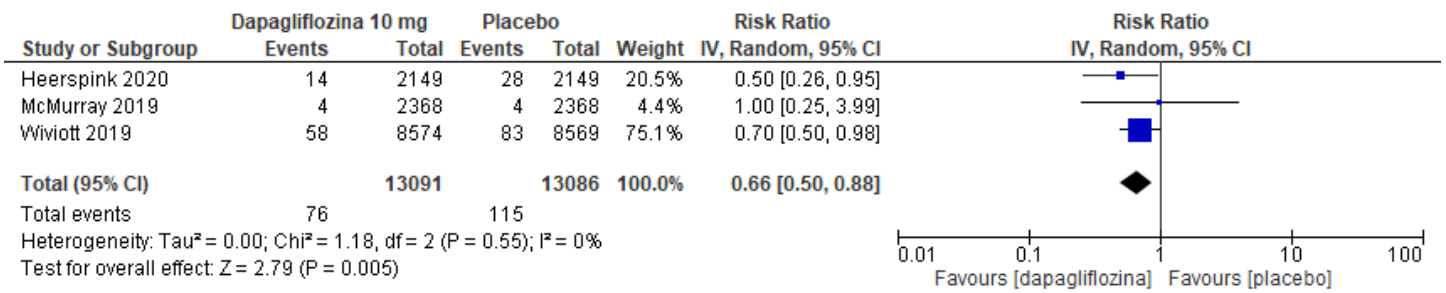


Figura 16 - Efeito relativo sumário para o desfecho hipoglicemia severa.

6.3 Certeza geral das evidências

Os estudos de Wiviott; Heerspink e McMurray foram associados a um baixo de risco de viés para os principais desfechos clínicos declínio da função renal; mortalidade por todas as causas; eventos cardiovasculares em indivíduos com doença renal e segurança.

Para o desfecho decréscimo sustentado de 40 a 50% na taxa de filtração glomerular; diagnóstico de doença renal em estágio final ou morte por causas renais a certeza geral sobre a evidência é alta, com uma penalização por evidência indireta já que dois dos três estudos incluídos na metanálise não incluíam exclusivamente participantes com doença renal crônica. Entretanto os resultados dos estudos sugerem que o uso de dapagliflozina é mais benéfico em indivíduos com doença renal crônica, que é o principal fator de confusão nos estudos de Wiviott e McMurray, nos quais há uma população mista entre indivíduos diagnosticados ou não com doença renal crônica. Dessa foram a melhoria da função renal, principal fator de confusão, provavelmente diminuiria o efeito perceptível do medicamento, como se vê, por exemplo, no estudo de McMurray.

Para o desfecho mortalidade por todas as causas considerou-se que a certeza sobre a evidência é moderada com uma penalização por evidência indireta, pelos motivos já apresentados. Para o desfecho decréscimo TGF, DREF ou morte por causas renais ou cardiovasculares julgou-se que a certeza sobre a evidência é baixa com penalizações por evidência indireta e inconsistência uma vez que o efeito sumário foi associado a uma heterogeneidade estatística considerável.

Em relação aos desfechos de segurança, dois deles (quaisquer eventos adversos sérios e hipoglicemia severa) foram associados a certeza moderada com penalização por evidência indireta. Julgou-se que os outros estariam associados a baixa certeza sobre a evidência com penalizações por evidência indireta, imprecisão ou inconsistência.

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O balanço é positivo, a utilização da estratégia de associação de dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia a IECA ou BRA, em indivíduos com doença renal crônica, com ou sem diabetes, taxa de filtração glomerular estimada maior que 30 mL/min/1,73 m² e com albuminúria, tem um efeito benéfico em relação a importantes desfechos clínicos de função renal e cardiovascular enquanto os eventos adversos não são diferentes aos observados com o uso de IECA ou BRA isolados.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

Foi realizada uma análise de custo-efetividade na perspectiva do Sistema Único de Saúde com o objetivo de comparar a efetividade e os custos de tratamentos com dapagliflozina associada a IECA ou BRA em relação a placebo associado a IECA ou BRA para tratamento de doença renal crônica. A população alvo foi constituída por adultos com diagnóstico de doença renal crônica em uso de IECA ou BRA. Outras características demográficas e clínicas da população foram extraídas dos estudos DAPA-CKD e DECLARE-TIMI 58.

Os desfechos de efetividade utilizados foram anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida ganhos (AVG). Foi utilizado um modelo de Markov com simulação de coortes. O modelo compreende 8 estados de saúde, dos quais 6 representam os estágios da doença renal crônica, utilizados na análise como rótulos para categorizar diferentes taxas de filtração glomerular estimadas. Um 7º estado representa a doença renal em estágio terminal e um último a morte (**Figura 17**). O horizonte temporal foi por toda a vida.

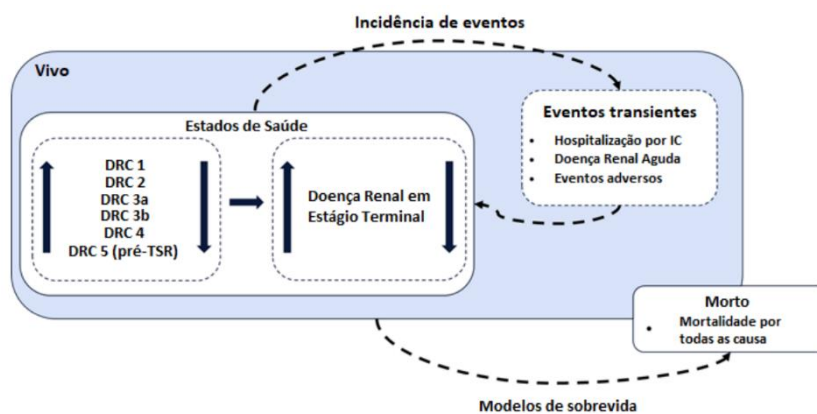


Figura 17 - Estrutura e estados de saúde do modelo submetido pelo demandante. Fonte: dossiê do demandante.

As transições entre os estágios da doença renal para piora ou melhora são determinadas pelas variações na taxa de filtração glomerular estimada a cada ciclo do modelo.

As populações dos estudos DAPA-CKD e DECLARE-TIMI 58 abrangeram indivíduos sem e com diabetes tipo 2. Em DECLARE TIMI 58 todos os participantes eram diagnosticados com diabetes tipo 2. Além disso, os participantes do DECLARE TIMI 58 têm a relação albumina creatinina (RAC) mais baixa que em DAPA-CKD e, em conjunto, os dois estudos abrangem tanto os estágios iniciais quanto estágios mais avançados da DRC. O demandante considerou que os riscos de eventos e a sobrevida são diferentes nessas duas populações (**Figura 18**) e, portanto, optou por realizar três simulações separadas, uma com população com baixa RAC e diabetes, outra com baixa RAC e sem diabetes e a terceira com alta RAC (com e sem diabetes).

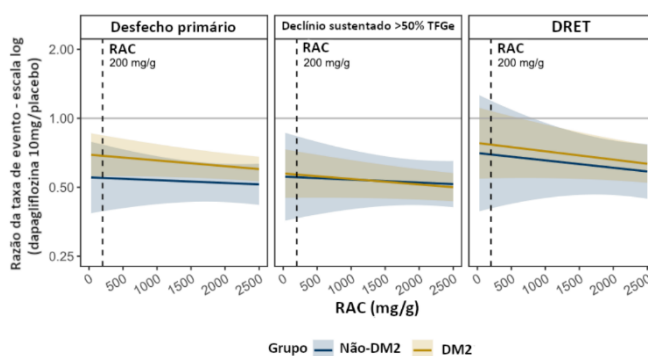


Figura 18 - Razão de taxas de eventos em vários níveis de RAC e desagregada por diagnóstico de diabetes tipo 2.

Para essas simulações foram utilizados dados de ambos os estudos em conjunto. O resultado sumário das três simulações foi obtido pela média ponderada dos resultados parciais das três simulações, com ponderação pela proporção de entrada de pacientes com RAC alta em relação aos de RAC baixa (**Figura 19**).

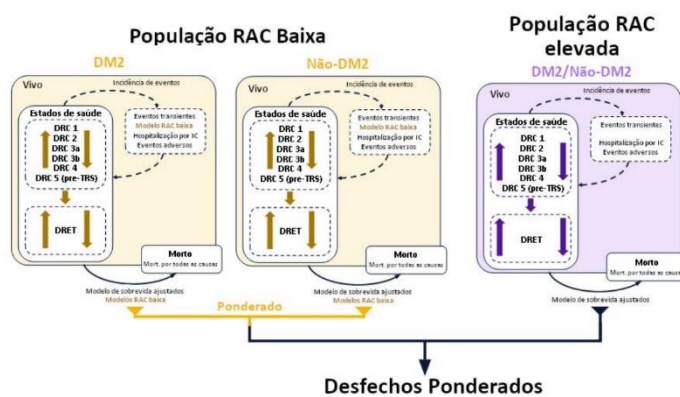


Figura 19 - Estrutura do modelo com as diferentes coortes submetido pelo demandante. Fonte: dossiê do demandante.

Os dados para a estimativa da análise de sobrevida; eficácia (mortalidade, hospitalização, transições entre estados de saúde), utilidade, eventos adversos e descontinuação dos tratamentos foram extraídos dos estudos DAPA-CKD e DECLARE-TIMI 58.

Para a construção do modelo foram utilizados os seguintes pressupostos:

- Para o estudo DECLARE-TIMI 58 foram utilizados somente os resultados dos participantes com doença renal crônica (análise de subgrupo);
- Os dados foram agregados por nível de RAC e diagnóstico de diabetes tipo 2 provenientes de ambos os estudos, ou seja, foram agregados os dados de participantes do DAPA-CKD e DECLARE-TIMI 58 com RAC alta e baixa, com e sem diabetes, quando disponíveis. As taxas de eventos nos subgrupos com RAC baixa com e sem diabetes foram estimadas por extrapolação a partir dos dados de indivíduos com RAC alta com e sem diabetes tipo 2 do estudo DAPA-CKD (**Figura 20**);

Desfechos	Status DM2	Pacientes	Eventos	Pacientes ano	Taxa por 100 pacientes ano	Razão, fator de correção não-DM2
Mortalidade por todas as causas	Não-DM2	1398	50	2841,9	1,75940	0,5659
	DM2	2906	197	6335,9	3,10927	
Hospitalização por IC	Não-DM2	1398	13	2820,9	0,46084	0,3021
	DM2	2906	95	6226,9	1,52565	
DRET	Não-DM2	1398	84	2634,9	3,18798	0,9954
	DM2	2906	186	5807,5	3,20276	

DM2: Diabete *mellitus* tipo 2; IC: Insuficiência cardíaca; DRET: Doença renal em estágio terminal.

Figura 20 - Fatores de correção das taxas de eventos em função de diabetes tipo 2. Fonte: dossiê do demandante.

- Os dados para a elaboração da curva de sobrevida foram ajustados por nível de eTFG e outras características clínicas e demográficas por meio de equações de estimativas generalizadas;
- A parametrização das curvas de sobrevida para adequá-las ao horizonte temporal do estudo foi realizada por meio da distribuição de Weibull;

As probabilidades de transição entre os estágios da doença renal crônica foram calculadas a partir dos dados de variação das taxas de filtração glomerular publicadas nos estudos DAPA-CKD (para RAC alta) e DECLARE TIMI 58 (para RAC baixa). As probabilidades de transição para terapia renal substitutiva e para transplante foram extraídas do estudo de Sugrue *et al.*, 2019⁽¹⁵⁾.

A probabilidade de descontinuação foi extraída do estudo DAPA-CKD. Após a descontinuação de dapagliflozina os participantes continuavam em tratamento com anti-hipertensivos.

As probabilidades de eventos adversos foram extraídas dos estudos DAPA-CKD e DECLARE TIMI 58 para o braço que recebeu dapagliflozina e do estudo DAPA-CKD para o braço que recebeu os anti-hipertensivos. Os eventos adversos considerados foram depleção de volume, grandes eventos hipoglicêmicos, fraturas, cetoacidose diabética e amputação. As utilidades foram extraídas dos estudos internacionais de Jesky *et al.*, 2016⁽¹⁶⁾ e Lee *et al.*, 2005⁽¹⁷⁾, mas também calculadas a partir de dados do estudo DAPA-CKD.

Os custos considerados foram os seguintes:

- Custos associados aos tratamentos ativos com dapagliflozina e com a “terapia padrão”;
- Considerados nos estados de saúde do modelo que levam em conta o manejo, tanto da doença renal crônica;
- Hospitalização por IC e lesão renal aguda;
- Eventos adversos;
- Morte por todas as causas.

Em relação aos custos com os tratamentos foram realizadas novas buscas no Banco de Preços em Saúde em maio de 2022 e a média de preços registrada foi a mesma publicada no relatório do demandante, com exceção da losartana 50 mg, para a qual a média de preços registrada para um comprimido de 50 mg em maio foi de R\$ 0,06 ao invés de R\$ 0,002 publicado pelo demandante. Dessa forma, considerando um ano de 365 dias o custo anual total seria de R\$ 21,9 ao invés de R\$ 0,63. Os custos dos estados de saúde foram estimados por especialistas médicos para os estágios 1 a 5 da doença renal crônica. Para a estimativa dos custos da doença renal terminal consideraram-se os custos da diálise e do transplante de rins, baseando-se no estudo de Silva *et al.*, 2016⁽¹⁸⁾, com ajuste para inflação do período. Os custos por hospitalização por insuficiência cardíaca foram extraídos do DATASUS, com a utilização do CID I50.

Estado de Saúde	Valor
Manejo da DRC (DRC 1 e DRC 2)	R\$ 132,93/ ano
Manejo da DRC (DRC 3a e DRC 3b)	R\$ 411,77/ano
Manejo da DRC (DRC 4 e DRC 5)	R\$ 4.585,58/ano
Manejo da DRC terminal	R\$ 56.881,6/ano
Hospitalização por IC	R\$ 2.678,41/evento

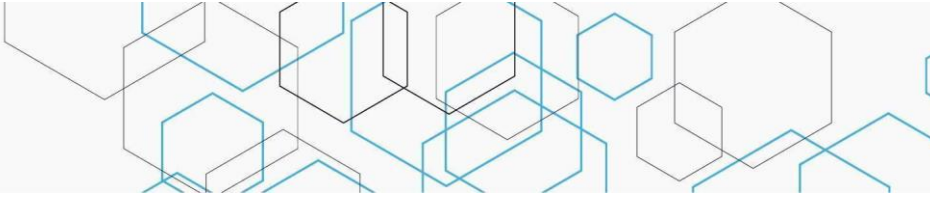
IC: Insuficiência Cardíaca; DRC: Doença Renal Crônica.

Figura 21 - Custos anuais estimados para os estados de saúde. Fonte: dossiê do demandante.

Os eventos adversos considerados foram hipovolemia, eventos hipoglicêmicos, fraturas, cetoacidose diabética e amputação. Os custos para esses eventos foram estimados por médico especialista.



Conitec



A seguir avaliam-se as principais características do estudo de custo-efetividade.

Quadro 4 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado. Dapagliflozina em associação a anti-hipertensivos foi mais eficaz que a estratégia com anti-hipertensivos isolados.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Dapagliflozina em associação a anti-hipertensivos (IECA ou BRA) foi mais eficaz que a estratégia com anti-hipertensivos isolados (IECA ou BRA).	Adequado. Os comparadores escolhidos são preconizados nas Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica – DRC no Sistema Único de Saúde
População em estudo e Subgrupos	Adultos diagnosticados com doença renal crônica.	Adequado. Pacientes com essas características seriam elegíveis para tratamento com dapagliflozina. O medicamento tem registro na Anvisa para essa indicação.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Variação na eTFG (como marcador de transição entre estágios da DRC); hospitalização por insuficiência cardíaca; mortalidade por todas as causas; diagnóstico de doença renal em estágio final; incidência de doença renal aguda; incidência de eventos adversos; descontinuação do tratamento por eventos adversos. Essas informações foram extraídas dos estudos DAPA-CKD e DECLARE TIMI 58.	Adequado. Esses desfechos são os relevantes em doença renal crônica.
Horizonte temporal	Por toda a vida	Adequado. É uma doença crônica progressiva.
Taxa de desconto	5% para desfechos em saúde e custos	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Medidas da efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade e anos de vida ganhos.	Adequado. É uma doença incapacitante e progressiva.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	As utilidades foram estimadas de duas formas: de estudos com pacientes ingleses e por cálculo a partir dos resultados do estudo DAPA-CKD.	Adequado dado que em busca preliminar não se identificou estudo conduzido no Brasil. Não ficou claro como as resultantes das duas estimativas foram utilizadas no modelo.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Os custos foram estimados por especialistas médicos. Utilizou-se o banco de preços em saúde do Ministério da Saúde e o DATASUS.	Adequado à perspectiva do estudo.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais	Adequado
Método de modelagem	Modelo de Markov com simulação de coortes	Adequado. É uma doença crônica não transmissível, com eventos clínicos periódicos.
Pressupostos do modelo	São modelados em conjunto os dados de participantes de dois estudos estratificados pelo valor da RAC e diagnóstico de diabetes tipo 2. Pressupõe-se que esses parâmetros interfeririam nos resultados da análise. A mortalidade por todas as causas é ajustada para diferentes covariáveis.	Adequado.

Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análises de sensibilidade determinística e probabilística	Adequado
---	---	----------

Os resultados da análise de custo-efetividade para o caso base são apresentados na **Figura 22**. Dapagliflozina fica como opção relacionada a um maior custo e maior efetividade.

Comparador	Forxiga® (dapagliflozina) + padrão de tratamento	Padrão de tratamento	Incremental
			R\$
Custos diretos totais	R\$ 49.703,73	R\$ 46.878,97	R\$3.344,00
Anos de Vida	12,223	11,657	0,471
QALYs	9,346	8,906	0,367
RCEI (R\$/QALY)	-	-	R\$ 9.121,96
RCEI (R\$/Anos de vida)	-	-	R\$ 7.099,85

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; QALY: Quality-adjusted life year = Anos de Vida ajustados à qualidade.

Figura 22 - Resultados do estudo de custo-efetividade.

De acordo com a análise de sensibilidade univariada realizada os parâmetros que mais afetam a relação de custo-efetividade incremental (AVAQ) são os valores de custo com a dapagliflozina, os valores de utilidade dos estados de saúde, a adoção de um horizonte de tempo de 10 anos, o custo com os estados de saúde e o valor utilizado para desconto. A variação de parâmetros causou a alterações RCEI entre R\$ 4.000,00 e R\$ 20.000,00. Chama atenção que a modificação do horizonte temporal para 10 anos tenha causado um aumento de da RCEI para R\$ 20.000,00, provavelmente porque os eventos de maior custo, como transplante renal ocorram em período posterior na simulação.

Em análise de sensibilidade probabilística as 1.000 iterações utilizadas resultaram em estimativas de RCEI relacionadas a um maior custo e de maior eficácia.

Observações sobre o estudo apresentado:

Devido à importância atribuída pelo demandante aos fatores que poderiam modificar as taxas de eventos, neste caso, adaptando o modelo para incluir separadamente coortes com diagnóstico de diabetes tipo 2 e albuminúria, esperava-se que as relações de custo-efetividade incrementais estimadas para os diferentes subgrupos (diferentes coortes), com e sem diabetes e com e sem albuminúria, fossem pelo menos apresentadas e discutidas. Outra questão diz respeito às taxas de filtração glomerular, provavelmente avaliadas na análise de sensibilidade, mas que poderiam ser exploradas em mais detalhes, principalmente no que diz respeito ao possível efeito na RCEI. Mostrou-se, por exemplo, que no subgrupo com

eTFG <45 a RCEI cai para menos de R\$ 5.000,00, de forma que os resultados para outras faixas de eTFG poderiam ser apresentados e discutidos de forma detalhada.

Outros aspectos que devem ser pontuados são a falta de informação a respeito da duração de um ciclo e sobre a utilização de utilidades, dado que foram citadas duas fontes de utilidades, mas não se descreve em detalhes como foram agregadas ou ponderadas para compor o modelo.

7.2 Impacto orçamentário

Foi apresentada análise de impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde e com horizonte temporal de cinco anos. Foram considerados dois cenários, o primeiro sem a incorporação de dapagliflozina e o segundo, projetado, com a incorporação de dapagliflozina para DRC.

A população elegível foi estimada pelo método epidemiológico utilizando-se a prevalência proveniente da Pesquisa Nacional em Saúde 2019 (PNS). A partir do número projetado de indivíduos com doença renal crônica (DRC), considerando a população brasileira estimada pelo IBGE, subtraiu-se os considerados inelegíveis devido a diagnóstico de diabetes tipo 1; doença renal policística autossômica recessiva (DRPAR) e pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e NYHA IV (**Figura 23**).

Parâmetros	2022	2023	2024	2025	2026
População Brasil ≥ 18	161.775.439	163.465.276	165.088.471	166.606.553	168.071.704
Pacientes com DRC	2.426.632	2.451.979	2.476.327	2.499.098	2.521.076
Pacientes com DRPAR	565	571	577	582	587
Pacientes com DM1	75.798	76.590	77.350	78.062	78.748
Pacientes com ICFer NYHA IV	983	993	1.003	1.012	1.021
Pacientes com DM2 em uso de dapagliflozina	27.148	28.509	29.855	30.129	30.394
População elegível	2.322.138	2.345.316	2.367.542	2.389.314	2.410.325

DRC: Doença renal crônica; DRPAR: Doença renal policística autossômica recessiva; DM1: Diabetes *mellitus* tipo 1; ICFer: Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; DM2: Diabetes *mellitus* tipo 2. Números em **vermelho** significam exclusão da população com DRC.

Figura 23 - Estimativas de pacientes com doença renal crônica elegíveis para tratamento com dapagliflozina. Fonte: dossiê do demandante.

A taxa de adoção da tecnologia no SUS no período de cinco anos foi calculada partindo-se de dois pressupostos, o primeiro que a taxa de adoção da tecnologia centros especializados seria de 40% no primeiro ano com incrementos de 10% a cada ano para atingir 90% no 5º ano. A segunda de que a taxa de adoção da tecnologia nas unidades básica de saúde seria de 10% no primeiro ano com incrementos de 2,5% a cada ao para atingir 22,4% no 5º ano. Partindo-se dessas duas taxas calculou-se a taxa de adoção para o SUS utilizando-se a relação: (nº de pacientes em uso de dapagliflozina nos centros especializados + nº nas UBS) / número total de pacientes com DRC.

O demandante considerou que uma possível incorporação de dapagliflozina **diminuiria, a cada ano, a taxa de utilização de IECA e BRA, ainda que a proposta tenha sido de uso associado** (**Figura 24**).

Comparador	2022	2023	2024	2025	2026
IECA	27,53%	26,00%	24,38%	22,75%	21,13%
BRA	57,38%	54,00%	50,63%	47,25%	43,88%
Dapagliflozina	14%	18%	22%	25%	32%

IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina.

Figura 24 - Taxas de adoção estimadas para dapagliflozina e anti-hipertensivos no SUS. Fonte: dossiê do demandante.

Os custos utilizados no modelo são os referentes à aquisição de medicamentos (**Figura 25**) e com os estados de saúde (**Figura 26**).

Medicamento	Posologia	Custo unitário	Custo total anual
Dapagliflozina 10mg x 1*	10 mg 1 vez ao dia	R\$ 2,22	R\$ 810,30
Enalapril 5mg x 1	10 mg 1 vez ao dia	R\$ 0,09	R\$ 61,63
Captopril 50mg x 1	100 mg 1 vez ao dia	R\$ 0,10	R\$ 72,00
Losartana 50mg x 1	50mg 1 vez ao dia	R\$ 0,002	R\$ 0,63

Mg: miligrama. *O custo de dapagliflozina 10 mg é de R\$ 66,59 (ICMS 18%) a caixa com 30 comprimidos.

Figura 25 - Custos estimados com a aquisição de medicamentos. Fonte: dossiê do demandante.

Estado de Saúde	Valor
Manejo da DRC (DRC 1 e DRC 2)	R\$ 132,93/ ano
Manejo da DRC (DRC 3a e DRC 3b)	R\$ 411,77/ano
Manejo da DRC (DRC 4 e DRC 5)	R\$ 4.585,58/ano
Manejo da DRC terminal	R\$ 56.881,6/ano
Hospitalização por IC	R\$ 2.678,41/evento
Morte Cardiovascular	R\$ 5.836,53/evento
Morte Renal	R\$ 5.243,34/evento

IC: Insuficiência Cardíaca; DRC: Doença Renal Crônica.

Figura 26 - Custos estimados com estados de saúde. Fonte: dossiê do demandante.

Sobre os custos é necessário pontuar que a estratégia de tratamento com dapagliflozina pressupõe a utilização associada de BRA ou IECA e dessa forma é desnecessário incluir o custo desses medicamentos na análise de impacto orçamentário incremental. **Esse aspecto introduz um erro na análise** uma vez que são descontados do custo do cenário projetado R\$ 133,00 por ano por paciente que, em relação ao custo anual de aquisição da dapagliflozina de R\$ 810,00 por paciente, representa uma parcela considerável.

Outra questão é o custo com os estados de saúde e morte, cuja utilização não tem respaldo em Diretrizes Metodológicas, uma vez que, quando se deixa de utilizar recursos em função da eficácia ou segurança de um medicamento dentro de um sistema de saúde como o SUS, esses recursos serão utilizados, na prática, por outros pacientes e não há economia de recursos.

Além da previsão da diminuição da taxa de utilização de anti-hipertensivos ao longo de cinco anos que dificilmente se comprovaria dado que os tratamentos são utilizados em associação com dapagliflozina, esses outros dois erros metodológicos acima descritos comprometem a validade da análise. De qualquer forma, para fins de registro, apresenta-se aqui o resultado da análise proposta pelo demandante para o período de 5 anos: 2022: R\$153.849.037; 2023: R\$111.299.792; 2024: R\$46.918.509; 2025: R\$-50.048.204 e 2026: R\$-115.908.200.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* - Dapagliflozina foi recomendada pelo NICE para tratamento de adultos com doença renal crônica em associação a IECA ou BRA nas doses máximas toleradas. A recomendação foi para indivíduos com taxa de filtração glomerular estimada entre 25 e 75 mL/min/1,73 m² e diagnosticados com diabetes ou que tenham URAC maior que 22,6 mg/mmol.
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)* - Dapagliflozina foi recomendada pelo SMC para tratamento de adultos com doença renal crônica em associação a IECA ou BRA nas doses máximas toleradas. A recomendação foi para indivíduos com taxa de filtração glomerular estimada entre 25 e 75 mL/min/1,73 m² e diagnosticados com diabetes ou que tenham URAC maior que 23 mg/mmol, ou ambos.
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* – A avaliação está pendente.
- *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)* e *Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)* – Avaliação para doença renal crônica não foi identificada.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar **medicamentos potenciais para o tratamento adicional à terapia padrão (anti-hipertensivos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA) de pacientes adultos com doença renal crônica (DRC)**. A busca foi realizada no dia 21 de abril de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- I. ClinTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | **Kidney Failure, Chronic** | Adult, Older Adult | Phase 3, 4;
- II. Cortellis: Current Development Status (Indication (**Renal failure**) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no *ClinicalTrials*, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency (EMA)* ou na *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **duas** tecnologias para compor o esquema terapêutico da DRC, como terapia de adição à terapia padrão (**Quadro 5**).

Quadro 5 - Medicamentos potenciais para o tratamento da DRC, como terapia de adição à terapia padrão.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para DRC, como terapia de adição à terapia padrão
Empagliflozina	iSGLT-2	Oral	Fase 3 ^a	<u>ANVISA/EMA/FDA</u> sem registro
Fineferone	Antagonista do receptor de mineralocorticoide	Oral	Fase 3 ^b	<u>ANVISA/EMA/FDA</u> sem registro

Fontes: Cortellis™ da *Clarivate Analytics*; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em maio de 2022.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; iSGLT-2 – Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2

^a Não está mais recrutando

^b Recrutando

A empagliflozina é um antidiabético de uso oral que atua como inibidor do cotransportador sódio-glicose (SGLT-2), aprovado no FDA, EMA e Anvisa desde 2014. No FDA é indicado como adjuvante à dieta e exercícios para melhorar o controle glicêmico em adultos com DM2; para reduzir o risco de morte cardiovascular (CV) e hospitalização por insuficiência cardíaca (IC) em adultos com insuficiência cardíaca (IC) e para reduzir o risco de morte CV em adultos com DM2 e doença CV estabelecida.

Na União Europeia (UE) é indicado para o tratamento de DM2, para uso quando dieta e exercício por si só não proporcionam controle glicêmico adequado: sozinho quando a metformina não é considerada apropriada devido à intolerância; juntamente com outros medicamentos para baixar a glicose, incluindo insulina, quando o controle da glicose é inadequado; e em adultos para o tratamento de IC crônica sintomática.

No Brasil é indicado para melhorar o controle glicêmico em DM2 em conjunto com dieta e exercícios, podendo ser utilizado como monoterapia ou em associação com metformina, tiazolidinedionas, metformina mais sulfonilureia, ou insulina com ou sem metformina com ou sem sulfonilureia; prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes com DM2 e doença cardiovascular estabelecida; IC com fração de ejeção reduzida, com ou sem DM2.

Cabe destacar que as indicações aprovadas para a empagliflozina pelas agências regulatórias consultadas são distintas da que está sendo avaliada na presente seção.

Em janeiro de 2019, foi iniciado um estudo clínico multicêntrico de fase 3 randomizado de grupo paralelo duplo-cego controlado por placebo para avaliar os resultados cardiorrenais em pacientes com doença renal crônica com e sem diabetes (EMPA-KIDNEY). Em março de 2022, o estudo foi interrompido antecipadamente com base em dados positivos na análise provisória. Ainda não há resultados publicados para esse estudo.

A fineferone é um antagonista do receptor mineralocorticoide não esteroide, de uso oral, que bloqueia os efeitos prejudiciais da superativação do receptor mineralocorticoide. Foi aprovado no FDA em julho de 2021, sendo indicado para reduzir o risco de declínio sustentado da taxa de filtração glomerular (TFGe), doença renal terminal, morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes adultos com doença renal crônica associado ao DM2. Na EMA, foi aprovado em fevereiro de 2022, sendo indicado para o tratamento da doença renal crônica (estágio 3 e 4 com albuminúria) associada ao DM2 em adultos. Dessa forma, as aprovações no FDA e na EMA são distintas daquela que está sendo avaliada nesta seção. Na Anvisa o medicamento não possui registro para nenhuma indicação.

Em setembro de 2021, foi iniciado um estudo multicêntrico de fase 3, randomizado e duplo-cego em pacientes com DRC não diabética em uso de um IECA ou BRA (FIND-CKD), com término estimado para dezembro de 2025. A posologia utilizada da fineferone no estudo é de um comprimido, 10 mg ou 20 mg, uma vez ao dia.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença renal crônica é prevalente no Brasil e importante causa de morbimortalidade e de custos para os sistemas de saúde. Os principais desfechos da DRC são doença cardiovascular, evolução para TRS e mortalidade. Nos estudos avaliados, pelo tempo de seguimento mediano de dois anos, a utilização de dapagliflozina em associação com anti-hipertensivos (IECA ou BRA) foi associada a uma diminuição nas taxas desses desfechos sem causar mais eventos adversos. No estudo com a maior população diagnóstica com DRC (DAPA-CKD) foram incluídos indivíduos com eTFG ≥ 25 a ≤ 75 mL/min/1,73m² e albuminúria (URAC ≥ 200 e ≤ 5000 mg/g), e, portanto, espera-se que indivíduos com essas características devam constituir a população alvo para a utilização do medicamento. A relação de custo-efetividade para anos de vida ajustados pela qualidade foi bastante favorável <R\$ 10.000 por AVAQ.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para a Perspectiva do Paciente durante o período de 15/03/2022 a 28/03/2022 e seis pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para trazer um relato da sua experiência em relação ao tema foi feita a partir de indicação do próprio grupo de inscritos.

A representante titular contou que tem diabetes melito tipo 1 há 27 anos e que é paciente renal crônica desde 2008, com piora do quadro no decorrer dos anos. Além disso, também apresenta retinopatia, neuropatia nos membros superiores e desde 2012 apresenta disautonomia cardiovascular. O diagnóstico da lesão nos rins ocorreu após ter inchaço excessivo e alta perda proteica em decorrência de um aborto e de uma infecção renal (pielonefrite), em 2008. Para tratamento da lesão nos rins, fez uso de medicamentos que já estavam disponíveis no SUS, mas a progressão da lesão renal continuava, assim como a perda de proteína e de creatinina.

A participante apresentava infecções urinárias recorrentes e aumento da glicemia, que piorava a lesão nos rins. Com a doença renal, teve piora na sua qualidade de sono e de repouso e passou a se sentir insegura por não saber quando que seu corpo poderia parar. Também passou a ter ansiedade generalizada por medo de ter que recorrer à hemodiálise.

Em 2021, apresentou expressiva piora na perda de proteína e uma infecção urinária persistente, que fez com que a equipe de profissionais de saúde que a atende (nefrologista, endocrinologista e cardiologista) indicasse o uso da dapagliflozina para proteção renal, cardíaca e também para diminuição da variabilidade da glicemia (mesmo o medicamento não sendo indicado em bula para o tratamento de diabetes melito tipo 1).

No início, não conseguia fazer o tratamento de forma contínua pelo motivo de a dapagliflozina ser um medicamento caro. Entretanto, desde novembro de 2021 passou a fazer uso da dapagliflozina sem interrupções e, assim, começou a ver diferença nos resultados dos seus exames. Em cinco meses de tratamento contínuo, teve melhoras na taxa de filtração glomerular, na perda de proteína e creatinina e melhora na hemoglobina glicada. Assim, com o uso da dapagliflozina notou uma diminuição da variabilidade glicêmica, minimizou a necessidade de ajuste de dose do bisoprolol (mantém na dosagem 2,5 mg, duas vezes ao dia), apresentou controle da pressão arterial e teve redução da quantidade de espuma na urina. Além disso, com a melhora nos resultados dos exames, pode se manter no tratamento conservador, sem necessidade de realização da hemodiálise e, com isso, teve diminuição em sua ansiedade e aumento em sua qualidade de vida.

Após questionamento, a participante indicou que está no estágio 3 da doença renal e que após a tentativa de associação com outros medicamentos, como losartana, atualmente utiliza a dapagliflozina em conjunto com o ramipril (10 mg) e com o bisoprolol. Relatou que não percebe mais as infecções urinárias, anteriormente presentes.

O vídeo da apreciação inicial deste tema pode ser acesso [aqui](#).

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 110ª Reunião Ordinária, no dia 07 de junho de 2022, deliberou, por maioria simples, com voto favorável do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de dapagliflozina para o tratamento de adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão no SUS. Os membros da Conitec consideraram que seriam necessárias mais informações de longo prazo a respeito da eficácia do tratamento com dapagliflozina em participantes dos estudos clínicos apresentados para a formulação de uma recomendação.

13. CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 48/2022 foi realizada entre os dias 21/07/2022 e 09/08/2022. Foram recebidas 782 contribuições, sendo 413 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 369 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

13.1 Contribuições técnico-científicas

Das 413 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, 329 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco). No total, havia 2 contribuições concordantes com a recomendação inicial da Conitec, 1 não concordante e nem discordante e 410 discordantes.

Perfil dos participantes

As contribuições foram recebidas, em sua maioria, de mulheres, brancas, com faixa de idade entre 25 e 59 anos, habitantes da região Sudeste e que trabalham como profissionais de saúde. Foram recebidas também três contribuições de pessoa jurídica, uma da Sociedade Brasileira de Diabetes, uma de associação sem fins lucrativos e uma terceira da empresa fabricante do medicamento. Contribuíram 14 organizações da sociedade civil, das quais se citam as identificadas no formulário pelo nome: Associação Botucatuense de Assistência ao Diabético; Sociedade de Nefrologia do Estado de São Paulo; Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo; Associação dos Pacientes Renais Crônicos do Estado do Piauí-APREPI e ARCAM - Associação dos Renais Crônicos do Amazonas.

Tabela 4 - Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 48/2022, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	396 (99,24)
Paciente	47 (11,77)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	32 (8,02)
Profissional de saúde	309 (77,44)
Interessado no tema	8 (2,00)
Pessoa jurídica	3 (0,76)
Empresa	2 (0,50)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (0,26)
Sociedade médica	-
Outra	-

Tabela 5 - Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 48/2022, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	413 (100)
Feminino	239 (58)
Masculino	174 (42)
Cor ou Etnia	413 (100)
Amarelo	17 (4)
Branco	316 (77)
Indígena	1 (0)
Pardo	67 (16)
Preto	12 (3)
Faixa etária	355 (100)
Menor de 18 anos	1 (0)
18 a 24 anos	4 (1)
25 a 39 anos	147 (41)
40 a 59 anos	155 (44)
60 anos ou mais	48 (14)
Regiões brasileiras	356 (100)
Norte	17 (5)
Nordeste	38 (11)
Sul	84 (24)
Sudeste	177 (50)
Centro-oeste	40 (11)

Evidências clínicas

No campo para a submissão de contribuições sobre evidências clínicas foram identificadas e avaliadas 120 contribuições, após desconsideração daquelas que não foram preenchidas ou que não traziam informação relevante, inclusive em anexo.

As alegações submetidas pelos participantes que discordaram da recomendação preliminar da Conitec foram sistematizadas e puderam ser agrupadas em ideias principais segundo dois eixos, eficácia e outros aspectos, da seguinte forma (**Figura 27**):

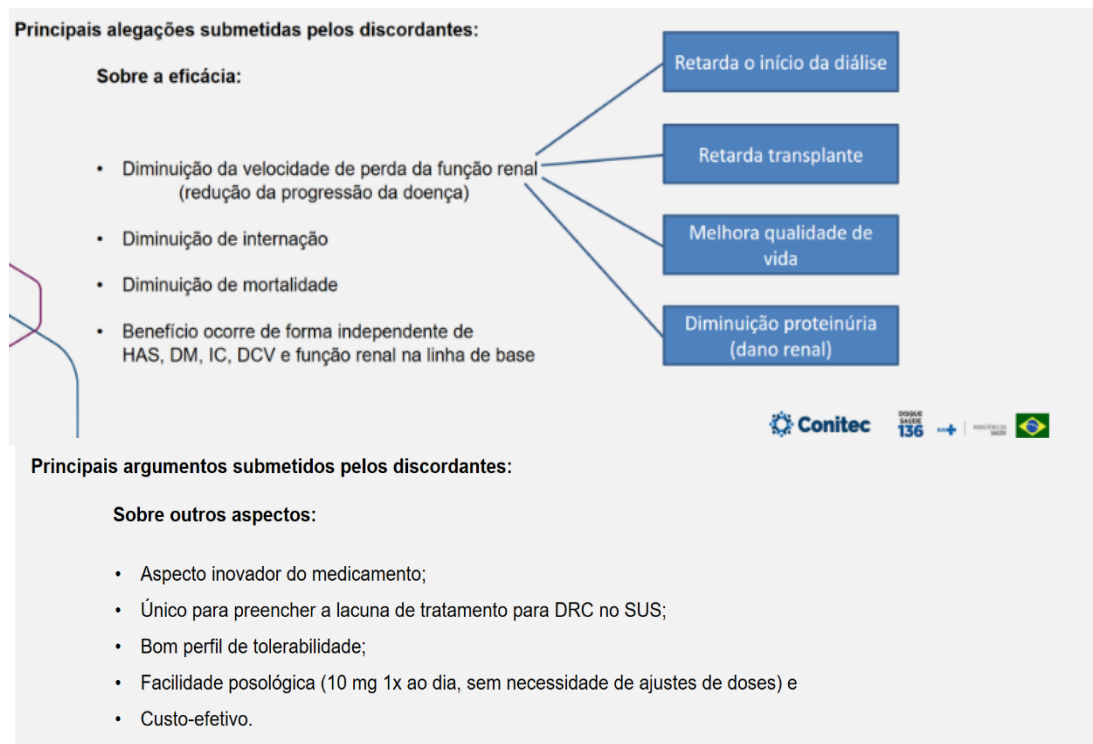


Figura 27 - Alegações submetidas pelos participantes que não concordaram com a recomendação preliminar da Conitec. **Legenda:** HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito; IC: insuficiência cardíaca; DCV: doença cardiovascular; DRC: doença renal crônica.

As principais alegações submetidas pelos participantes da consulta pública vieram de encontro às dúvidas expostas pela Comissão durante a 110ª Reunião Ordinária, momento da apreciação inicial do tema. As dúvidas da Comissão puderam ser resumidas em três eixos principais:

1. Dada a aparente pequena magnitude do feito relativo no desfecho exploratório taxa de filtração glomerular, qual seria a relevância clínica desse efeito? Dado: efeito relativo: DM 0,93 mL/min./1,73 m² por ano (IC 95% 0,61 a 1,25)

2. A transposição de variáveis contínuas para desfechos dicotômicos não permitiria uma visão mais clara da distribuição de magnitudes de efeito na população. Ex.: Apesar de atingir o marco exigido no desfecho dicotômico, a magnitude do efeito pode ter sido muito baixa. Esse efeito se modificaria ao longo do tempo? Dado: desfecho primário composto - decréscimo TFG (40 a 50%); diagnóstico de doença renal em estágio final (DREF) ou morte por causas renais (redução de risco de 44%).

3. Haveria um efeito diferencial do tratamento em diabéticos e não diabéticos? Estaria a população não diabética suficientemente representada no estudo pivotal?

Entre as 120 contribuições avaliadas havia algum embasamento com evidências científicas em 15% delas. Ao todo foram submetidos 41 documentos dos quais 16 eram duplicatas. Os 25 documentos únicos restantes foram avaliados segundo a pertinência para inclusão neste parecer técnico-científico de acordo com a pergunta PICO e o escopo desse parecer. Os 25 documentos únicos foram categorizados e avaliados segundo a pertinência de inclusão como apresentado abaixo:

- 1 ECR de fase 3 (já avaliado);
- **5 Análises *post-hoc*/subgrupos (incluídos);**
- 4 Revisões descritivas (fora do PICO);
- 1 Estudo de modelagem matemática (fora do PICO);
- 1 Protocolo de estudo (fora do PICO);
- **9 Pareceres (incluídos);**
- 2 Documentos de identificação (fora do escopo);
- **1 Estudo econômico (incluído);**
- **1 Modelo econômico (incluído).**

Dessa forma foram incluídos, por meio de consulta pública, neste parecer 16 documentos. Com exceção dos 9 pareceres e 2 documentos de identificação, havia 14 estudos científicos entre os 25 documentos únicos (**Tabela 6**). Após avaliação foram incluídos 6 estudos neste parecer técnico-científico (5 análises de subgrupo e 1 estudo econômico). Neste ponto vale explicar que as análises de subgrupo foram incluídas apesar de não constarem explicitamente nos elementos da pergunta PICO ou nos critérios de inclusão e exclusão porque a Comissão solicitou que o efeito de tratamentos com dapagliflozina fossem investigados em diferentes subgrupos, com ênfase naqueles constituídos por indivíduos diagnosticados ou não com diabetes melito tipo 2 (DM2).

Tanto o estudo quanto o modelo econômico submetido, além de informações a esse respeito constantes nos pareceres serão discutidas na seção específica para essa finalidade. Os outros documentos serão descritos a seguir.

Tabela 6 - Estudos submetidos por meio de consulta pública com avaliação da pertinência para inclusão no parecer.

ESTUDO	JÁ AVALIADO NO RELATÓRIO INICIAL	INCLUIR APÓS AVALIAÇÃO	DUPLICATAS	OBSERVAÇÕES
González-Albarrán O, Morales C, Pérez-Maraver M, Aparicio-Sánchez JJ, Simó R. Review of SGLT2i for the Treatment of Renal Complications: Experience in Patients with and Without T2D. Diabetes Ther. 2022 Jul;13(Suppl 1):35-49. doi: 10.1007/s13300-022-01276-2. Epub 2022 Jun 15. PMID: 35704167; PMCID: PMC9240164.	NÃO	NÃO	NÃO	ESTUDO DE REVISÃO DESCRITIVA
McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Postmus D, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Held C, Hou FF, Mann JFE, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effect of Dapagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease, With and Without Cardiovascular Disease. Circulation. 2021 Feb 2;143(5):438-448. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051675. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33186054.	NÃO	SIM	1	ANÁLISE DE SUBGRUPOS DO ESTUDO DAPA-CKD.
Walbaum M, Scholes S, Rojas R, Mindell JS, Pizzo E. Projection of the health and economic impacts of Chronic kidney disease in the Chilean population. PLoS One. 2021 Sep 8;16(9):e0256680. doi: 10.1371/journal.pone.0256680. PMID: 34495980; PMCID: PMC8425564.	NÃO	NÃO	NÃO	ESTUDO DE MODELAGEM MATEMÁTICA
Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970396.	SIM	-	7	ESTUDO CLÍNICO CONTROLADO RANDOMIZADO DE FASE 3



Braunwald E. **Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease.** N Engl J Med. 2022 May 26;386(21):2024-2034. doi: 10.1056/NEJMra2115011. PMID: 35613023.

NÃO

NÃO

1

REVISÃO DESCRITIVA

McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Postmus D, Correa-Rotter R, Chertow GM, Hou FF, Rossing P, Sjöström CD, Solomon SD, Toto RD, Langkilde AM, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. **Effects of Dapagliflozin in Patients With Kidney Disease, With and Without Heart Failure.** JACC Heart Fail. 2021 Nov;9(11):807-820. doi: 10.1016/j.jchf.2021.06.017. Epub 2021 Aug 23. Erratum in: JACC Heart Fail. 2022 Jun;10(6):446-447. PMID: 34446370..

NÃO

SIM

NÃO

ANÁLISE DE SUBGRUPOS DO ESTUDO DAPA-CKD

Chertow GM, Vart P, Jongs N, Toto RD, Gorriz JL, Hou FF, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefánsson BV, Langkilde AM, Wheeler DC, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. **Effects of Dapagliflozin in Stage 4 Chronic Kidney Disease.** J Am Soc Nephrol. 2021 Sep;32(9):2352-2361. doi: 10.1681/ASN.2021020167. Epub 2021 Jul 16. PMID: 34272327; PMCID: PMC8729835.

NÃO

SIM

NÃO

ANÁLISE E SUBGRUPOS DO ESTUDO DAPA-CKD

Xiang B, Zhao X, Zhou X. **Cardiovascular benefits of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in diabetic and nondiabetic patients.** Cardiovasc Diabetol. 2021 Apr 7;20(1):78. doi: 10.1186/s12933-021-01266-x. PMID: 33827579; PMCID: PMC8028072.

NÃO

NÃO

NÃO

REVISÃO DESCRITIVA

Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, Correa-Rotter R, Greene T, Hou FF, Lindberg M, McMurray J, Rossing P, Toto R, Langkilde AM, Wheeler DC; **DAPA-CKD Investigators. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial.** Nephrol Dial Transplant. 2020 Feb 1;35(2):274-282. doi: 10.1093/ndt/gfz290. PMID: 32030417; PMCID: PMC7005525.

NÃO

NÃO

1

PROTOCOLO DE ESTUDO

Vareesangthip K, Deerochanawong C, Thongsuk D, Pojchajongdee N, Permsuwan U. **Cost-Utility Analysis of Dapagliflozin as an**

NÃO

SIM

ESTUDO ECONÔMICO



Add-on to Standard of Care for Patients with Chronic Kidney Disease in Thailand.

Adv Ther. 2022 Mar;39(3):1279-1292. doi: 10.1007/s12325-021-02037-6. Epub 2022 Jan 17. PMID: 35038121; PMCID: PMC8918172.

Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, McMurray JJV, Pecoits-Filho R, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Umanath K, Langkilde AM, Heerspink HJL; **DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy.** Kidney Int. 2021 Jul;100(1):215-224. doi: 10.1016/j.kint.2021.03.033. Epub 2021 Apr 18. PMID: 33878338.

NÃO

SIM

NÃO

ANÁLISE DE SUBGRUPOS DO ESTUDO DAPA-CKD

Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, Murphy SA, Heerspink HJL, Zelniker TA, Dwyer JP, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Kato ET, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, Raz I. **Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial.** Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Aug;7(8):606-617. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30180-9. Epub 2019 Jun 10. Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Aug;7(8):e20. PMID: 31196815.

NÃO

SIM

NÃO

ANÁLISE DE SUBGRUPOS ESTUDO DECLARE-TIMI-58

Braunwald E. **SGLT2 inhibitors: the statins of the 21st century.** Eur Heart J. 2022 Mar 14;43(11):1029-1030. doi: 10.1093/eurheartj/ehab765. PMID: 34741610.

NÃO

NÃO

NÃO

REVISÃO DESCRITIVA

ESTUDOS INCLUÍDOS

6

Além das evidências científicas constantes em estudos submetidos diretamente para a Conitec por meio da consulta pública, avaliou-se também a evidência incluída nos 9 pareceres submetidos pelas seguintes instituições ou pessoas físicas: **A.** Coalização Vozes do Advocacy - Associação Botucatuense de Assistência ao Diabético; **B.** Sociedade de Nefrologia do Estado de São Paulo; **C.** AstraZeneca® Brasil Ltda.; **D.** Sociedade Brasileira de Diabetes; **E.** Sociedade Brasileira de Cardiologia; **F.** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; **G.** Maria

Eugênia Fernandes Canziani; H. Associação Nacional de Atenção ao Diabetes; I. Sociedade Brasileira de Diabetes – Regional Brasília-DF. Todas as evidências foram sistematizadas e descritas a seguir.

As evidências serão preferencialmente agrupadas de acordo com as principais dúvidas elencadas pela Comissão, como apresentadas anteriormente.

Sobre a magnitude de efeito de tratamentos com dapagliflozina na desaceleração do declínio da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) a melhor evidência disponível, das submetidas pelo formulário técnico-científico, foi a constante no parecer submetido pela empresa. Foram discutidos dois aspectos para amparar a alegação de que a magnitude de efeito foi, de fato, considerável e não baixa. Um primeiro diz respeito ao delineamento do estudo DAPA-CKD no tocante aos desfechos avaliados. Nesse estudo os desfechos clínicos compostos por tempo até decréscimo maior que 50% na TFGe ou até a diálise ou transplante renal ou morte por causas cardiorrenais são aqueles apontados pelas principais agências regulatórias do mundo como a melhor prática para avaliação em estudos clínicos realizados em doença renal. São considerados de relevância clínica². O desfecho de variação da TGFe é exploratório e é utilizado para o acompanhamento do funcionamento renal dada a costumaz lentidão com que essas variações ocorrem. No estudo DAPA-CKD observou-se diferenças estatística favorecendo tratamentos com dapagliflozina em relação à placebo quando da avaliação dos desfechos clínicos cardiorrenais. Este é o aspecto fundamental a ser considerado na avaliação dos resultados do estudo. Um segundo aspecto diz respeito à informação vinculada pela empresa de que a velocidade de declínio da função renal na doença renal crônica é de 2 a 3 mL/min/1,73 m²/ano, o que contextualiza a magnitude de efeito do tratamento com dapagliflozina, associado a uma diminuição na velocidade de declínio por uma magnitude 0,95 mL/min/1,73 m²/ano, o que representaria diminuir o declínio pela metade ou um terço. Nessa perspectiva a magnitude de efeito é considerável e clinicamente significativa, “com potencial de dobrar o tempo para necessidade de diálise”. O intervalo de confiança que acompanha esse efeito médio foi de 0,61 a 1,25, o que representa também reduções importantes no declínio da TFGe.

Em relação aos questionamentos sobre os efeitos de tratamentos com dapagliflozina em diferentes subgrupos, apresentam-se os estudos submetidos pelo formulário técnico-científico abaixo.

No estudo clínico aberto de fase 2 de Ferrannini e colaboradores³ (2016) avaliou-se o espectro de mudanças metabólicas e neuro-hormonais advindas da glicosúria induzida pelo uso agudo e crônico, por 28 dias, de empagliflozina em indivíduos diagnosticados (n=66) ou não (n=25) com diabetes tipo 2. A glicosúria induzida pela inibição do cotransportador de glicose-sódio tipo 2 deu início a uma cadeia de adaptações metabólicas, tais como aumento da produção endógena de glicose, redução da supressão dos reservatórios de glicose e de sua oxidação, aceleração da

² 1. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA et al. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis.* 2020 Jan;75(1):84-104. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.06.009. 2. Levin A, Agarwal R, Herrington WG, Heerspink HL et al. International consensus definitions of clinical trial outcomes for kidney failure: 2020. *Kidney Int.* 2020 Oct;98(4):849-859. doi: 10.1016/j.kint.2020.07.013. 3. Levey AS, Grams ME, Inker LA. Uses of GFR and Albuminuria Level in Acute and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2022 Jun 2;386(22):2120-2128. doi: 10.1056/NEJMra2201153

³ Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Heise T, Bizzotto R, Mari A, Pieber TR, Muscelli E. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2016 May;65(5):1190-5. doi: 10.2337/db15-1356. Epub 2016 Feb 9. PMID: 26861783.

lipólise, aumento da oxidação de ácidos graxos e aumento da cetogênese. A mediação hormonal ocorreu por uma queda na secreção de insulina e aumento da secreção de glucagon. Dessa forma houve um aumento na metabolização de ácidos graxos para a produção de energia. Observou-se que tanto as modificações metabólicas quanto as neuro-hormonais foram qualitativamente semelhantes entre subgrupos diagnosticados ou não com diabetes. Esses resultados contribuem para a discussão sobre os efeitos de medicamentos da classe dos SGLT-2 em indivíduos com ou sem diagnóstico de diabetes. Dessa forma, parece que há plausibilidade biológica para supor que o efeito fisiológico desses medicamentos independe da presença de diabetes melito tipo 2.

Em uma série de análises de subgrupos realizadas a partir de dados dos estudos DAPA-CKD, DAPA-HF e DECLARE TIMI observou-se uma manutenção da direção do efeito na progressão da doença renal crônica independentemente da presença de comorbidades, marcadamente DM2, hipertensão arterial sistêmica (HAS), insuficiência cardíaca (IC) e doenças cardiovasculares (DCV).

Em relação à DM2 há no próprio estudo DAPA-CKD análise de subgrupos, já apresentada neste parecer, em que se sugere não haver diferenças na direção de efeito de tratamentos com dapagliflozina quando se avalia o desfecho primário decréscimo da taxa de filtração glomerular (TFG) (em 50%); diagnóstico de doença renal em estágio final (DREF) ou morte por causas renais ou cardiovasculares (em pacientes com diabetes HR 0,64 [IC 95% 0,52–0,79] e em sem diabetes HR 0,50 [IC 95% 0,35–0,72]). No estudo de Wheeler e colaboradores (2021)⁴ compararam-se os efeitos entre os subgrupos com e sem diagnóstico de DM2 por meio de análise estatística. Para o desfecho primário, cujo resultado está apresentado acima, não houve diferença estatística entre os efeitos para os diferentes subgrupos ($p_{\text{interaction}}=0,24$). Para outros desfechos também não foi observada diferença estatística como apresenta-se a seguir: **decréscimo da TFG (em 50%); diagnóstico de doença renal em estágio final (DREF) ou morte por causas renais:** HR 0,57 [IC 95% 0,45-0,73] vs HR 0,51 [IC 95% 0,34-0,75]; $P_{\text{interaction}}=0,57$. **Morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca:** HR 0,70 [IC 95% 0,53-0,92] vs HR 0,79 [0,40-1,55]; $P_{\text{interaction}}=0,78$. **Mortalidade por todas as causas:** HR 0,74 [HR 0,56-0,98] vs HR 0,52 [IC 95% 0,29-0,93]; $P_{\text{interaction}}=0,25$.

No mesmo estudo não se identificaram diferenças no desfecho primário em função da causa da doença renal crônica (por diabetes ou diferente de diabetes), com resultados apontando na mesma direção de efeito, apesar de alguns não atingirem significância estatística, assim apresentadas: nefropatia diabética (n=2510; HR 0,63, IC 95% 0,51-0,78); glomerulonefrites (n=695; HR 0,43, IC 95% 0,26-0,71); doença renal crônica isquêmica ou hipertensiva (n=687; HR 0,75, IC 95% 0,44-1,26) e doença renal crônica por outras etiologias (n=412; HR 0,58, IC 95% 0,29-1,19) ($P_{\text{interaction}}=0,53$).

No estudo de Persson e colaboradores (2021)⁵ compararam-se os efeitos de tratamentos com dapagliflozina em diferentes subgrupos categorizados em função dos níveis glicêmicos na linha de base do estudo DAPA-CKD. O desfecho

⁴ Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Toto RD, Sjöström CD, Langkilde AM, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Jan;9(1):22-31. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30369-7. PMID: 33338413

⁵ Persson F, Rossing P, Vart P, Chertow GM, Hou FF, Jongs N, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Bajaj HS, Stefansson BV, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Efficacy and Safety of Dapagliflozin by Baseline Glycemic Status: A Prespecified

avaliado foi o primário desse estudo, não se observando diferença estatística entre os efeitos para cada subgrupo ($P_{\text{interaction}}=0,19$). Os resultados apontam para a mesma direção de efeito, apesar de não se atingir diferença estatística na avaliação do subgrupo de normoglicêmicos na linha de base (HR 0,62 (IC 95% 0,39 – 1,01)) em relação aos diagnosticados com pré-diabetes (HR 0,37 (IC 95% 0,21 – 0,66)) e diabetes tipo 2 (HR 0,64 (IC 95% 0,52, 0,79)).

Entretanto, no estudo de Heerspink e colaboradores (2021)⁶ identificou-se diferença estatisticamente significativa entre subgrupos com ou sem diagnóstico de diabetes quando se avaliou a evolução da taxa de filtração glomerular ao longo do período de acompanhamento do estudo. Houve um efeito significativo na desaceleração da TFG no subgrupo de indivíduos com diabetes tipo 2, mas não no subgrupo sem diagnóstico da doença (em indivíduos com diagnóstico de diabetes houve redução do declínio por 1,18 mL/min por 1,73 m² por ano (IC 95% 0,79 a 1,56) e em participantes sem diabetes houve redução de 0,46 mL/min por 1,73 m² por ano (-0,10 a 1,03); $p_{\text{interaction}}=0,040$).

McMurray e colaboradores (2021)⁷ avaliaram os efeitos de tratamentos com dapagliflozina na população do estudo DAPA-CKD de acordo com o histórico de doença cardiovascular (DCV) na linha de base. Foram consideradas diversas doenças cardiovasculares tais como doença arterial coronariana; doença cerebrovascular; doença arterial periférica; insuficiência cardíaca, entre outras. Havia 1610 (37,4%) participantes com diagnóstico de doença cardiovascular na linha de base e 2694 sem doenças cardiovasculares. Em relação ao desfecho primário composto do estudo DAPA-CKD não houve diferença significativa no efeito relativo de tratamentos com dapagliflozina ou placebo entre os subgrupos com e sem diagnóstico de DCV. Em participantes com DCV um evento do desfecho primário composto ocorreu em 91 (11,2%) dos tratados com dapagliflozina e em 137 (17,2%) dos não tratados (HR 0,61 [IC 95% 0,47–0,79]). Os números correspondentes no subgrupo sem DCV foram de 106 (7,9%) e 175 (12,9%), respectivamente (HR 0,61 [IC 95% 0,48–0,78]; $P_{\text{interaction}}=0,90$). Dessa forma não houve diferenças entre os efeitos relativos observados nos dois subgrupos. Ocorreu o mesmo para o desfecho secundário ($P_{\text{interaction}}=0,35$).

Em análise de subgrupo do estudo DECLARE-TIMI 58 o efeito de tratamentos com dapagliflozina em desfechos cardiorrenais e renais (primário e secundário) não também foi diferente quando se avaliaram subgrupos classificados de acordo com a TFG na linha de base e diagnóstico de doença aterosclerótica (para desfecho cardiorrenal $p_{\text{interaction}}=0,97$; para desfecho renal $p_{\text{interaction}}=0,87$) e (para desfecho cardiorrenal $p_{\text{interaction}}=0,67$; para desfecho renal $p_{\text{interaction}}=0,72$), respectivamente⁸.

Analysis From the DAPA-CKD Trial. *Diabetes Care*. 2021 Aug;44(8):1894-1897. doi: 10.2337/dc21-0300. Epub 2021 Jun 28. PMID: 34183431; PMCID: PMC8385469.

⁶ Heerspink HJL, Jongs N, Chertow GM, Langkilde AM, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefánsson BV, Toto RD, Wheeler DC, Greene T; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effect of dapagliflozin on the rate of decline in kidney function in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Nov;9(11):743-754. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00242-4. Epub 2021 Oct 4. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Aug 18; PMID: 34619108.

⁷ McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Postmus D, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Held C, Hou FF, Mann JFE, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effect of Dapagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease, With and Without Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):438-448. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051675. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33186054.

⁸ Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, Murphy SA, Heerspink HJL, Zelniker TA, Dwyer JP, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Kato ET, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, Raz I. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes*

No ano de 2022 o grupo de McMurray⁹ publicou outra análise de subgrupos, mas agora com o objetivo de avaliar os efeitos da dapagliflozina nos desfechos primário e secundário do estudo DAPA-CKD considerando o diagnóstico de insuficiência cardíaca (IC) na linha de base. Dos 4.304 participantes, 468 foram diagnosticados com IC na linha de base e 3.836 (89,1%) não. Os efeitos relativos advindos da comparação entre tratamentos com dapagliflozina ou placebo não foram diferentes quando se compararam os subgrupos com (HR 0,58; IC 95% 0,37-0,91) ou sem (HR 0,62; IC 95% 0,51-0,75; $P_{\text{interaction}}=0,59$) diagnóstico de IC na linha de base. O resultado foi o mesmo para o desfecho secundário para os subgrupos com (HR 0,45 (IC 95% 0,23-0,87) ou sem (HR 0,57 (IC 95% 0,46-0,71) IC na linha de base ($P_{\text{interaction}}=0,36$).

No subgrupo de participantes do estudo DAPA-CKD com doença renal em estágio 4, TFGe <30 mL/min por 1,73 m², o efeito relativo quando se avaliaram os desfechos primário e secundário não foi diferente do subgrupo de participante nos estágios 2 ou 3 de doença renal crônica ($p_{\text{interaction}}=0,22$, para o primário e $p_{\text{interaction}}=0,13$, para o secundário)¹⁰.

Em análise do subgrupo de pacientes com doença renal crônica devida à nefropatia por IgA (n=270), não se observaram diferenças nos efeitos relativos nos desfechos primário e secundário do estudo DAPA-CKD quando comparados aos advindos da população total do estudo (HR 0,29 [IC 95% 0,12–0,73]; $P=0,005$, para o primário e HR 0,24 [IC 95% 0,09–0,65; $P=0,002$, para o secundário)¹¹.

Além dos estudos controlados randomizados, há também evidência proveniente de estudos observacionais como o CVD-Real-3¹². Pela utilização de bases de dados de pacientes, prontuários médicos e registros nacionais de cinco países o grupo de Heerspink (2020) conseguiu demonstrar que o uso de inibidores SGLT2 para o tratamento de diabetes tipo 2 foi associado a uma redução do declínio da TFGe em comparação com outros medicamentos para diabetes tipo 2 (diferença entre coeficientes angulares de 1,53 mL/min por 1,73 m² por ano, IC 95% 1,34–1,72; $p<0,0001$).

Em tempo, e de forma complementar ao apresentado acima, cita-se o posicionamento da *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* e *American Diabetes Association (ADA)* constante em um dos pareceres submetidos pela consulta pública. Assim cita-se na íntegra: “O documento ressaltou a necessidade de “uma mesma linguagem em relação à DRC pelo diabetes”, considerando-se dados epidemiológicos que apontam 30% de pessoas com DM Tipo 1 e 40% entre aquelas com DM Tipo 2 (DM2) com DRD; o significativo aumento da prevalência da doença na África e Oriente

Endocrinol. 2019 Aug;7(8):606-617. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30180-9. Epub 2019 Jun 10. Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Aug;7(8):e20. PMID: 31196815.

⁹ McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Postmus D, Correa-Rotter R, Chertow GM, Hou FF, Rossing P, Sjöström CD, Solomon SD, Toto RD, Langkilde AM, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of Dapagliflozin in Patients With Kidney Disease, With and Without Heart Failure. JACC Heart Fail. 2021 Nov;9(11):807-820. doi: 10.1016/j.jchf.2021.06.017. Epub 2021 Aug 23. Erratum in: JACC Heart Fail. 2022 Jun;10(6):446-447. PMID: 34446370.

¹⁰ Chertow GM, Vart P, Jongs N, Toto RD, Gorriz JL, Hou FF, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefánsson BV, Langkilde AM, Wheeler DC, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of Dapagliflozin in Stage 4 Chronic Kidney Disease. J Am Soc Nephrol. 2021 Sep;32(9):2352-2361. doi: 10.1681/ASN.2021020167. Epub 2021 Jul 16. PMID: 34272327; PMCID: PMC8729835.

¹¹ Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, McMurray JJV, Pecoits-Filho R, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Umanath K, Langkilde AM, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. Kidney Int. 2021 Jul;100(1):215-224. doi: 10.1016/j.kint.2021.03.033. Epub 2021 Apr 18. PMID: 33878338.

¹² Heerspink HJL, Karasik A, Thuresson M, et al. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8: 27–35

Médio; a maior duração do diabetes que se atrela a maior chance de evolução para DRC; e o risco cada vez mais amplificado de DCV em pessoas com DM2 – uma em cada duas; de infecção - uma em cada três tem infecção e sepse; e uma em cada 10 morre devido a DRC¹³”

Avaliação econômica

Para o assunto avaliação econômica havia 71 contribuições com alguma argumentação, das quais somente no parecer submetido pela empresa fabricante do medicamento havia alguma evidência técnica. As argumentações submetidas diziam respeito principalmente aos elevados custos associados à terapia renal substitutiva (hemodiálise) e ao transplante renal, e como esses custos superariam o custo do tratamento com dapagliflozina. Dessa forma, apresentam-se os principais assuntos tratados no parecer do demandante.

O principal resultado apresentado foi a desagregação das relações de custo-efetividade incrementais (RCEI) de acordo com os diferentes subgrupos que compuseram a população do estudo DAPA-CKD. Esta nova avaliação mais detalhada vai de encontro ao questionamento da Conitec sobre a existência de um subgrupo em que o medicamento pudesse trazer maior benefício. As RCEI para diferentes subgrupos estão apresentadas no **Quadro 6**.

Quadro 6 - Razões de custo-efetividade incrementais por subgrupo da população do estudo DAPA-CKD

RCEI TODA A POPULAÇÃO		R\$ 9.121,96
SUBGRUPO		RCEI
COM DM2		R\$ 7.215,39
SEM DM2		R\$ 7.238,75
COM ALBUMINÚRIA		R\$ 1.799,67
SEM ALBUMINÚRIA		R\$ 13.921,08
COM ALB. OU COM DM2		R\$ 7.021,85
TGE < 45		R\$ 4.631,15
TGE >= 45		R\$ 10.660,72

¹³ Disponível em: <https://diabetes.medicinematters.com/ada-2022/guidelines/ada-kdigo-consensus-guidelines-ckd-dkd-diabetes/23134706>.

Observa-se que, apesar de pequenas oscilações, as RCEI para os diferentes subgrupos permanecem bastante favoráveis ao SUS.

Impacto orçamentário

Para tratar da análise de impacto orçamentário havia argumentação em 39 contribuições, das quais quatro puderam ser aproveitadas pelo seu teor técnico-científico. Em relação às outras contribuições, são de natureza opinativa, e não trouxeram dados que pudessem contribuir para a revisão do estudo de impacto orçamentário. De maneira geral, nessas contribuições, argumenta-se que os custos com diálise e transplante renal suplantariam em longo prazo os custos com a aquisição do medicamento pelo SUS.

Em uma das contribuições afirma-se que o montante projetado para o impacto orçamentário nos próximos cinco anos, de R\$ 172,5 milhões, possibilitaria a cobertura de um quantitativo expressivo de pacientes, até 650 mil no quinto ano. Argumenta que esse valor se equipara ao estimado para outras incorporações de tecnologias, essas com previsão de cobertura de número bastante inferior de pacientes. A DRC é uma doença associada a uma alta prevalência no Brasil e altos custos nos estágios finais e a prevenção é, de fato, uma boa estratégia. Essas considerações foram também discutidas durante a 112ª reunião da Conitec pelos membros do plenário.

A Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo informou que atende 13 ações judiciais referente ao medicamento dapagliflozina em casos que estão associados a problemas renais. O consumo anual é de 5.040 comprimidos a um custo de R\$ 11.138,40 conforme última ATA de preço vigente no dia de hoje.

A empresa submeteu nova análise de impacto orçamentário excluindo pacientes em diálise ou transplantados, pacientes com doença renal crônica e diabetes tipo 2 em tratamento com dapagliflozina e pacientes com DRC e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida em tratamento com dapagliflozina. **A nova previsão de impacto orçamentário (Figura 28), aprovada pela Conitec, deve ser considerada como a estimativa oficial de impacto, inclusive de número de pacientes elegíveis, a ser utilizada por terceiros em consulta a este PTC.**

	2023	2024	2025	2025	2026
Número de pacientes elegíveis	1.976.482	1.944.243	2.010.649	2.027.419	2.043.515
Cenário sem dapagliflozina	R\$ 2.293.843.511	R\$ 3.804.586.578	R\$ 5.281.753.604	R\$ 6.727.292.957	R\$ 8.141.134.688
Cenário com dapagliflozina	R\$ 2.430.917.559	R\$ 3.907.098.406	R\$ 5.331.110.966	R\$ 6.695.537.590	R\$ 8.056.494.420
Aquisição de dapagliflozina	R\$ 224.216.071	R\$ 290.868.319	R\$ 358.430.355	R\$ 410.704.404	R\$ 529.849.336
Impacto orçamentário anual	R\$ 137.074.048	R\$ 102.511.828	R\$ 49.357.362	-R\$ 31.755.367	-R\$ 84.640.268
Impacto orçamentário acumulado	R\$ 137.074.048	R\$ 239.585.876	R\$ 288.943.238	R\$ 257.187.872	R\$ 172.547.604

*Market share considerado foi o mesmo enviado no dossiê de submissão. Ano 1:14%. Ano 2:18%. Ano 3: 22%. Ano 4: 25%.

Ano 5:32%

Figura 28 - Nova estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação da dapagliflozina para doença renal crônica no SUS. Em verde está destacado o quantitativo de pacientes elegíveis para receber dapagliflozina para doença renal crônica por ano. Em vermelho estimativa de impacto orçamentário incremental por ano.

Contribuição além dos aspectos citados

Neste campo do formulário indentificaram-se 26 contribuições com algum argumento. Revelaram-se pela sistematização dessas contribuições os seguintes tópicos principais, pertinentes ao tema aqui tratado:

- A comodidade posológica do tratamento com dapagliflozina (1 comprimido, 1 vez ao dia, sem necessidade de ajustes de dose);
- Aumentar a equidade pelo acesso de parcela menos favorecida da população a medicamento eficaz para o tratamento de diabetes e de DRC;
- Único medicamento para DRC em estágio 4;
- Preenchimento de necessidade médica não atendida, dado o risco residual de evolução da doença em pacientes tratados com IECA/BRA e outros medicamentos.

Recomendação preliminar da Conitec

Foram identificadas 113 contribuições com alguma argumentação sobre a recomendação preliminar da Conitec. O conteúdo dessas contribuições foi sistematizado, podendo-se acomodar as ideias centrais em dois grandes eixos, eficácia e outros aspectos. Sobre eficácia destacaram-se os seguintes pontos:

- Diminuição da velocidade de perda da função renal (redução da progressão da doença) acarretando em retardo do início da diálise e da indicação para transplante, melhoria da qualidade de vida e diminuição do dano renal (proteinúria);
- Diminuição de internação;
- Diminuição de mortalidade;
- Benefício ocorre de forma independente de comorbidades tais como HAS, DM, IC, DCV e também da função renal na linha de base.

Sobre outros aspectos destacam-se:

- Aspecto inovador do medicamento;
- Único para preencher a lacuna de tratamento para DRC no SUS;
- Bom perfil de tolerabilidade;
- Facilidade posológica (10 mg 1x ao dia, sem necessidade de ajustes de doses) e
- Custo-efetivo.

13.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Na análise qualitativa dos dados das contribuições de experiência e opinião no contexto da Consulta Pública (CP) nº 48/2022, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do *Software* de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo.

Análise

No contexto da CP nº 48/2022, aberta pela Conitec entre os dias 21 de julho e 9 de agosto de 2022, para participação no processo de avaliação da dapagliflozina para tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão, foram recebidas 369 contribuições pelo formulário de experiência em opinião.

Dessas contribuições, 15 (4,1%) foram encaminhadas por pessoas jurídicas (uma empresa e quatorze organizações da sociedade civil) e 354 (95,9%) por pessoas físicas. Entre estas, houve a participação dos seguintes segmentos: profissionais de saúde (n=154; 43,5%), pacientes (n=81; 22,9%), familiares, amigos ou cuidadores de pacientes (n=75; 21,1%), e interessados no tema (n=44; 12,5%). Em sua maioria, as contribuições foram enviadas por pessoas do sexo feminino (n=156; 53,9%), brancas (n=233; 80,6%), com idade entre 40 e 59 anos (n=126; 43,5%) e procedentes da região Sudeste do país (n=135; 46,7%), como pode ser verificado nos gráficos a seguir (**Figura 29**):

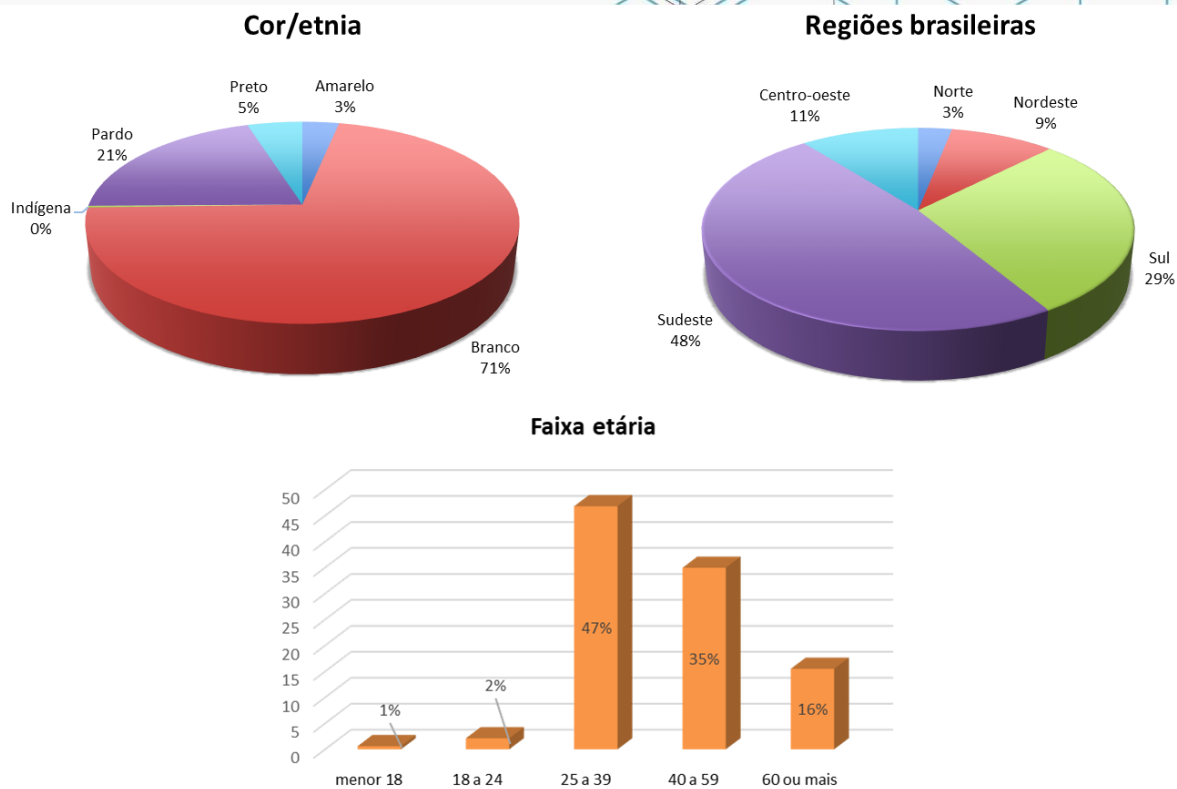


Figura 29 - Perfil dos participantes da CP n° 48/2022.

A respeito das “opiniões sobre a incorporação da tecnologia avaliada” obtidas nas contribuições de experiência e opinião, 99% dos participantes da consulta pública divergiram da recomendação preliminar da Conitec, que foi desfavorável à incorporação da dapagliflozina para tratamento de pacientes adultos com Doença Renal Crônica (DRC) em uso de terapia padrão. Nesse sentido, de modo geral, três principais argumentos favoráveis à incorporação da tecnologia avaliada foram mais frequentemente mobilizados pelos respondentes, quais sejam: 1) o medicamento promove a diminuição da progressão da DRC; 2) o medicamento apresenta evidências de eficácia e segurança consolidadas; e 3) a incorporação do medicamento avaliado pode aumentar o acesso dos pacientes ao tratamento. Importante destacar que dentre as opiniões sobre a diminuição da progressão da DRC, há referência à redução da necessidade de realização de diálise ou hemodiálise, o que os participantes associaram ao aumento da qualidade de vida dos pacientes.

No que se refere à experiência com a tecnologia avaliada, 55,2% dos participantes da consulta pública declararam ter tido experiência com a dapagliflozina para o tratamento da DRC, com destaque para os profissionais de saúde (n=133; 36%), seguidos de cuidadores ou familiares (n=37; 10%) e pacientes (n=34; 9,2%). Entre os resultados positivos e facilidades indicados com mais recorrência, destacaram-se a diminuição da progressão da DRC, com enfoque na redução da proteinúria, melhora do perfil glicêmico, aumento da qualidade de vida e redução de eventos cardiovasculares, como ilustram os trechos das opiniões apresentados no Quadro 1.

Quanto aos resultados negativos e dificuldades relacionados ao uso de dapagliflozina no tratamento da DRC, grande parte dos participantes não percebeu resultados negativos. Entretanto, houve menção a efeitos adversos, como infecções genitais, e também à dificuldade de acesso pelo medicamento não estar incorporado ao SUS (**Quadro 7**).

Quadro 7 - Trechos ilustrativos de contribuições de experiência e opinião sobre resultados positivos e facilidades e resultados negativos e dificuldades relacionadas ao uso da dapagliflozina para tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão.

	Trechos de contribuições de experiência e opinião
Resultados positivos e facilidades	<p>“Melhora na perda proteica urinária, consegue segurar a progressão da doença e traz um alívio, pois a ansiedade de quem está na porta da hemodiálise é imensa.” (Paciente)</p> <p>"Redução da proteinúria, preservação da função renal, perda de peso nos pacientes obesos, melhora no controle glicêmico nos pacientes com DM2, ausência de hipoglicemia nos pacientes não diabéticos." (Profissional de saúde)</p> <p>“Minha mãe utiliza dapagliflozina e é notória a evolução que ela teve, não só em diminuição de eventos cardiovasculares, como em relação à sua função renal que estava em queda e após o uso da medicação essa função estabilizou.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)</p> <p>“Diminuição da albuminúria, melhora na função renal, retardo na evolução da insuficiência renal, melhora da insuficiência cardíaca tanto em pacientes diabéticos como em não diabéticos.” (Profissional de saúde)</p>
Resultados negativos e dificuldades	<p>“Tive apenas um paciente com infecção de genitália externa. Não tive outras dificuldades ou resultados negativos. Sinto muito não poder utilizar para os pacientes provenientes do SUS, que não conseguem comprar e ter os benefícios comprovados cientificamente dos inibidores de SGLT2.” (Profissional de saúde)</p> <p>“O custo comercial do medicamento para as populações mais pobres, que são os mais atendidos pelo SUS. O principal efeito adverso é ocorrer infecção urinária baixa ou infecções genitais, que são corrigíveis.” (Profissional de saúde)</p>

Fonte: Conitec, CP nº 48/2022.

Sobre outras tecnologias para o tratamento de pacientes com DRC, os participantes referiram-se à experiência com medicamentos e procedimentos, a exemplo da diálise e hemodiálise. Com relação a esses procedimentos, os

participantes explicitaram o desgaste emocional e o tempo em que estão envolvidos em sua realização. Já entre os medicamentos, a maior parte dos participantes citou experiência com os Inibidores de Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) e com os Bloqueadores de Receptores da Angiotensina II (BRA), não havendo discriminação sobre quais medicamentos específicos dentro desses grupos. Além deles, foram mencionados com maior frequência a empagliflozina, losartana e metformina (**Figura 30**).



Figura 30 - Frequência de outras tecnologias em saúde para tratamento da doença renal crônica com as quais os participantes da CP nº 48/2022 informaram ter experiência. **Fonte:** Conitec, CP nº 48/2022.

Sobre o uso dos IECA ou BRA, o principal resultado positivo mencionado foi a redução na progressão da DRC, com a associação de outras medicações. Entre os resultados negativos, o principal efeito adverso citado foi a hipercalemia. Sobre a empagliflozina, as contribuições indicam que também há uma melhora dos desfechos renais a partir de seu uso, entretanto, existe uma dificuldade de acesso devido ao seu custo, já que não está disponível no SUS. Sobre a losartana, os argumentos demonstram que há um retardo da progressão da DRC por um tempo. Mas, em contraponto, o medicamento causa efeitos adversos, como falta de sono, agitação e nervosismo, que afetam a qualidade de vida do paciente. A metformina foi citada como medicamento para melhora do perfil glicêmico, apesar de existir também uma intolerância digestiva a partir de seu uso.

Assim, de acordo com os respondentes, essas tecnologias apresentam como principais desvantagens a ocorrência de efeitos adversos, como a hipercalemia e uma eficácia limitada.

A **Figura 31** apresenta uma síntese das categorias temáticas construídas a partir da análise das contribuições do formulário de experiência e opinião nesta consulta pública. Em resumo, nas contribuições, houve predominância de experiências e opiniões de profissionais de saúde e pacientes, com ênfase nos argumentos favoráveis à incorporação da tecnologia e na menção aos resultados positivos com o uso da dapagliflozina na redução da progressão da DRC e no

aumento da qualidade de vida do paciente, uma vez que se observa o adiamento da necessidade de realização de diálise ou hemodiálise.

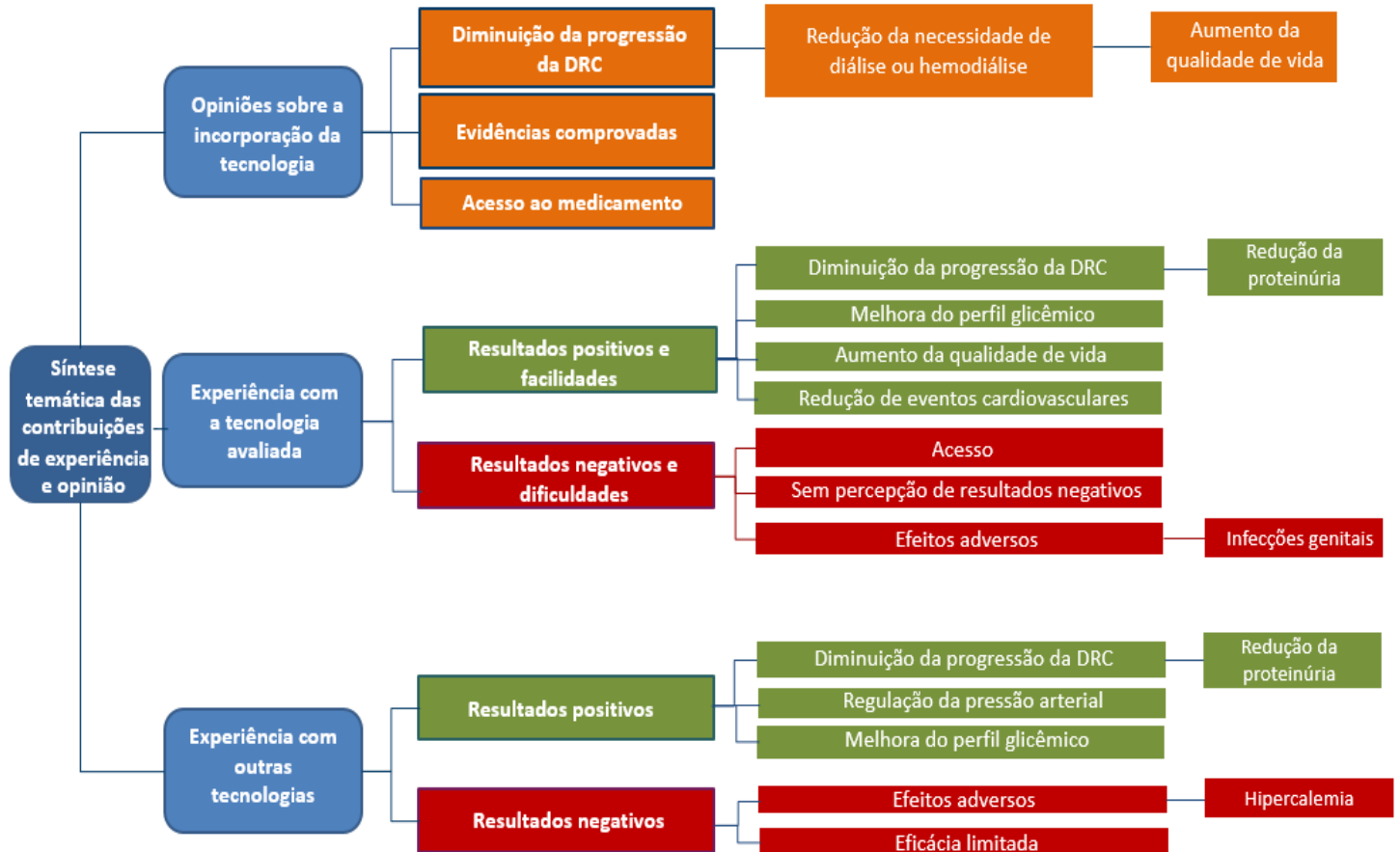


Figura 31 - Mapa temático da análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião na Consulta Pública nº 48/2022 - Dapagliflozina para tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão. Fonte: Conitec, CP nº 48/2022.

13.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, o Plenário da Conitec entendeu que houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar. Desse modo, a Comissão recomendou favoravelmente a incorporação de dapagliflozina para tratamento de doença renal crônica no Sistema Único de Saúde (SUS). Essa recomendação foi emitida por considerar que todas as dúvidas que remanesceram após a apreciação inicial do tema foram sanadas durante a apresentação dos resultados da consulta pública.

14 RECOMENDAÇÃO FINAL

Ao 1º (primeiro) dia do mês de setembro de 2022, reuniu-se a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, regulamentada pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a **incorporação** da dapagliflozina para o tratamento de adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão no SUS, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. Foi assinado o **registro de deliberação nº 770/2022**.

A reunião foi realizada em formato híbrido, com participação presencial e por videoconferência.

15 DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 106, DE 26 DE SETEMBRO DE 2022

Decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a dapagliflozina para o tratamento de adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão no SUS, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.017587/2022-31, 0029273511.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a dapagliflozina para o tratamento de adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão no SUS, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS

16 REFERÊNCIAS

1. Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde/ Ministério da Saúde [Internet]. 2014. p. 37. Available from: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/diretriz-cuidados-DRC.pdf>
2. Parecer Técnico-Científico AstraZeneca Projeto n° 02.10.0484 25 de janeiro de 2022 Forxiga® (dapagliflozina) para tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão. 2022.
3. Bula do medicamento FORXIGA® dapagliflozina AstraZeneca do Brasil Ltda. Comprimidos revestidos 5 mg e 10 mg,. 2022.
4. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:1–8.
5. Schünemann H.; Brozek J; Guyatt G; Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. [Internet]. Updated Oc. 2013. Available from: Available from guidelinedevelopment.org/handbook
6. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436–46.
7. Zelniker TA, Raz I, Mosenzon O, Dwyer JP, Heerspink HJL, Cahn A, et al. Effect of Dapagliflozin on Cardiovascular Outcomes According to Baseline Kidney Function and Albuminuria Status in Patients With Type 2 Diabetes: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2021 Jul;6(7):801–10.
8. Mosenzon O, Wiviott SD, Heerspink HJL, Dwyer JP, Cahn A, Goodrich EL, et al. The Effect of Dapagliflozin on Albuminuria in DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care*. 2021 Aug;44(8):1805–15.
9. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, Böhm M, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation*. 2021 Jan;143(4):298–309.
10. Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, Goldenberg R, Giorgino F, Reyner D, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;20(11):2532–40.
11. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995–2008.
12. Petrykiv SI, Laverman GD, de Zeeuw D, Heerspink HJL. The albuminuria-lowering response to dapagliflozin is variable and reproducible among individual patients. *Diabetes, Obes Metab*. 2017;19(10):1363–70.
13. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–57.
14. Pollock C, Stefánsson B, Reyner D, Rossing P, Sjöström CD, Wheeler DC, et al. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(6):429–41.
15. Sugrue DM, Ward T, Rai S, McEwan P, van Haalen HGM. Economic Modelling of Chronic Kidney Disease: A Systematic Literature Review to Inform Conceptual Model Design. *Pharmacoeconomics*. 2019 Dec;37(12):1451–68.
16. Jesky MD, Dutton M, Dasgupta I, Yadav P, Ng KP, Fenton A, et al. Health-Related Quality of Life Impacts Mortality but Not Progression to End-Stage Renal Disease in Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease: A Prospective Observational Study. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165675.
17. Lee AJ, Morgan CL, Conway P, Currie CJ. Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure. *Curr Med Res Opin*. 2005 Nov;21(11):1777–83.
18. Silva SB, Caulliraux HM, Araújo CAS, Rocha E. Uma comparação dos custos do transplante renal em relação às diálises no Brasil. *Cad Saude Publica*. 2016;32(6):1–13.

Referências da seção de MHT



1. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em abril de 2022. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
2. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em abril de 2022. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
3. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em abril de 2022. Disponível em: www.fda.gov.
4. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em abril de 2022. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
5. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em abril de 2022. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.

17 ANEXOS

ANEXO 1 – Bases de dados consultadas e estratégias de busca

Tabela 4- Bases de dados consultadas e estratégias de busca apresentadas pelo demandante.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de registros recuperados
Medline (via Pubmed)	("Kidney Failure, Chronic"[Mesh] OR "Kidney Failure, Chronic" OR "End-Stage Kidney Disease" OR "Disease, End-Stage Kidney" OR "End Stage Kidney Disease" OR "Kidney Disease, End-Stage" OR "Chronic Kidney Failure" OR "End-Stage Renal Disease" OR "Disease, End-Stage Renal" OR "End Stage Renal Disease" OR "Renal Disease, End-Stage" OR "Renal Disease, End Stage" OR "Renal Failure, End-Stage" OR "End-Stage Renal Failure" OR "Renal Failure, End Stage" OR "Renal Failure, Chronic" OR "Chronic Renal Failure" OR "ESRD" OR "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh] OR "Renal Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Renal Insufficiencies" OR "Chronic Renal Insufficiency" OR "Kidney Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Kidney Insufficiency" OR "Chronic Kidney Diseases" OR "Chronic Kidney Disease" OR "Disease, Chronic Kidney" OR "Diseases, Chronic Kidney" OR "Kidney Disease, Chronic" OR "Kidney Diseases, Chronic" OR "Chronic Renal Diseases" OR "Chronic Renal Disease" OR "Disease, Chronic Renal" OR "Diseases, Chronic Renal" OR "Renal Disease, Chronic" OR "Renal Diseases, Chronic")) AND ("dapagliflozin" [Supplementary Concept] OR "dapagliflozin" OR "Farxiga" OR "Forxiga" OR "BMS 512148" OR "BMS512148" OR "BMS-512148")	166 registros
CRD	(Renal Insufficiency, Chronic OR Chronic Renal Disease OR Chronic Renal Diseases OR Kidney Failure, Chronic OR Chronic Renal Failure) AND (dapagliflozin OR forxiga OR farxiga)	0 registros
Biblioteca Cochrane	([Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees OR "Kidney Insufficiencies, Chronic" OR "Kidney Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Renal Insufficiencies" OR "Chronic Kidney Insufficiency" OR "Renal Insufficiencies, Chronic" OR "Chronic Renal Insufficiency" OR "Chronic Kidney Insufficiencies" OR "Renal Diseases, Chronic" OR "Kidney Diseases, Chronic" OR "Chronic Kidney Disease" OR "Disease, Chronic Renal" OR "Chronic Kidney Diseases" OR "Chronic Renal Diseases" OR "Renal Disease, Chronic" OR "Diseases, Chronic Renal" OR "Chronic Renal Disease" OR "Disease, Chronic Kidney" OR "Diseases, Chronic Kidney" OR "Kidney Disease, Chronic" OR MeSH descriptor: [Kidney Failure, Chronic] explode all trees OR "Renal Failure, Chronic" OR "End Stage Kidney Disease" OR "End Stage Renal Disease" OR "Renal Failure, End Stage" OR "Renal Disease, End Stage" OR "ESRD" OR "End-Stage Renal Failure" OR "Chronic Kidney Failure" OR "Disease, End-Stage Kidney" OR "Renal Failure, End-Stage" OR "Chronic Renal Failure" OR "Renal Disease, End-Stage" OR "End-Stage Renal Disease" OR "Kidney Disease, End-Stage" OR "Disease, End-Stage Renal" OR "End-Stage Kidney Disease") AND ("dapagliflozin" OR "Farxiga" OR "Forxiga" OR "BMS 512148" OR "BMS512148")	5 registros
Lilacs	("Falência Renal Crônica" OR "Kidney Failure, Chronic" OR "Fallo Renal Crónico" OR "Chronic Kidney Failure" OR "Chronic Renal Failure" OR "Disease, End-Stage Kidney" OR "Disease, End-Stage Renal" OR "End Stage Kidney Disease" OR "End Stage Renal Disease" OR "End-Stage Kidney Disease" OR "EndStage Renal Disease")	2 registros

OR "End-Stage Renal Failure" OR "ESRD" OR "Kidney Disease, End-Stage" OR 142
 CONFIDENCIAL Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras
 formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca. "Renal Disease, End
 Stage" OR "Renal Disease, End-Stage" OR "Renal Failure, Chronic" OR "Renal
 Failure, End Stage" OR "Renal Failure, End-Stage" OR "Insuficiência Renal Crônica"
 OR "Renal Insufficiency, Chronic" OR "Insuficiencia Renal Crónica" OR "Chronic
 Kidney Disease" OR "Chronic Kidney Diseases" OR "Chronic Kidney Insufficiencias"
 OR "Chronic Kidney Insufficiency" OR "Chronic Renal Disease" OR "Chronic Renal
 Diseases" OR "Chronic Renal Insufficiencias" OR "Chronic Renal Insufficiency" OR
 "Disease, Chronic Kidney" OR "Disease, Chronic Renal" OR "Diseases, Chronic
 Kidney" OR "Diseases, Chronic Renal" OR "Kidney Disease, Chronic" OR "Kidney
 Diseases, Chronic" OR "Kidney Insufficiencias, Chronic" OR "Kidney Insufficiency,
 Chronic" OR "Renal Disease, Chronic" OR "Renal Diseases, Chronic" OR "Renal
 Insufficiencias, Chronic") AND ("dapagliflozina" OR "dapagliflozin" OR "Farxiga"
 OR "Forxiga")

Tabela 5- Bases de dados consultadas e estratégias de busca utilizadas pela Secretaria Executiva da Conitec.

Base de Dados	Estratégia de Busca	Número de registros recuperados em 23/06/2021
Pubmed (United States National Library of Medicine) (para ECR)	("Kidney Diseases"[MeSH Terms] OR "renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR "kidney failure, chronic"[MeSH Terms] OR "Chronic Renal Insufficiencias"[All Fields] OR "Chronic Renal Insufficiency"[All Fields] OR "kidney insufficiency chronic"[All Fields] OR "Chronic Kidney Insufficiency"[All Fields] OR "Chronic Kidney Diseases"[All Fields] OR "Chronic Kidney Disease"[All Fields] OR "disease chronic kidney"[All Fields] OR "diseases chronic kidney"[All Fields] OR "kidney disease chronic"[All Fields] OR "kidney diseases chronic"[All Fields] OR "Chronic Renal Diseases"[All Fields] OR "Chronic Renal Disease"[All Fields] OR "disease chronic renal"[All Fields] OR "diseases chronic renal"[All Fields] OR "renal disease chronic"[All Fields] OR "renal diseases chronic"[All Fields] OR "kidney disease*" [All Fields] OR "renal disease*" [All Fields] OR "kidney failure" [All Fields] OR "renal failure" [All Fields] OR "CKF" [All Fields] OR "CKD" [All Fields] OR "CRF" [All Fields] OR "CRD" [All Fields] OR "renal impairment*" [All Fields] OR "end stage kidney disease" [All Fields] OR "disease end stage kidney" [All Fields] OR "end stage kidney disease" [All Fields] OR "kidney disease end stage" [All Fields] OR "Chronic Kidney Failure" [All Fields] OR "end stage renal disease" [All Fields] OR "disease end stage renal" [All Fields] OR "end stage renal disease" [All Fields] OR "renal disease end stage" [All Fields] OR "renal disease end stage" [All Fields] OR "renal failure end stage" [All Fields] OR "End-Stage Renal Failure" [All Fields] OR "renal failure end stage" [All Fields] OR "renal failure chronic" [All Fields] OR "Chronic Renal Failure" [All Fields] OR ("kidney failure, chronic" [MeSH Terms] OR ("kidney" [All Fields] AND "failure" [All Fields] AND "chronic" [All Fields]) OR "Chronic Kidney Failure" [All Fields] OR "esrd" [All Fields]) OR "ESKD" [All Fields] OR "ESRF" [All Fields] OR "ESKF" [All Fields]) AND ("dapagliflozin" [Supplementary Concept] OR ("dapagliflozin" [Supplementary Concept] OR "dapagliflozin" [All Fields] OR "dapagliflozin s" [All Fields]) OR ("dapagliflozin propanediol" [All Fields] OR "dapagliflozin" [Supplementary Concept] OR "dapagliflozin" [All Fields] OR "farxiga" [All Fields] OR "dapagliflozin s" [All Fields]) OR ("dapagliflozin" [Supplementary Concept] OR "dapagliflozin" [All Fields] OR "forxiga" [All Fields]) OR "bms 512148" [All Fields] OR "BMS512148" [All Fields] OR "bms 512148" [All Fields] OR "461432-26-8" [All Fields] OR "1ull0qj8uc" [EC/RN Number] OR "s1548" [All Fields]) AND (("randomized controlled trial" [Publication Type] OR "controlled clinical trial" [Publication Type] OR "randomized" [Title/Abstract] OR "placebo" [Title/Abstract] OR "drug therapy" [MeSH Subheading] OR "randomly" [Title/Abstract] OR "trial" [Title/Abstract] OR "groups" [Title/Abstract]) NOT ("animals" [MeSH Terms] NOT "humans" [MeSH Terms]))	301 em 05/04/2022

**Pubmed
(United States
National
Library of
Medicine)
(para RS)**

("Kidney Diseases"[MeSH Terms] OR "renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR "kidney failure, chronic"[MeSH Terms] OR "Chronic Renal Insufficiencies"[All Fields] OR "Chronic Renal Insufficiency"[All Fields] OR "kidney insufficiency chronic"[All Fields] OR "Chronic Kidney Insufficiency"[All Fields] OR "Chronic Kidney Diseases"[All Fields] OR "Chronic Kidney Disease"[All Fields] OR "disease chronic kidney"[All Fields] OR "diseases chronic kidney"[All Fields] OR "kidney disease chronic"[All Fields] OR "kidney diseases chronic"[All Fields] OR "Chronic Renal Diseases"[All Fields] OR "Chronic Renal Disease"[All Fields] OR "disease chronic renal"[All Fields] OR "diseases chronic renal"[All Fields] OR "renal disease chronic"[All Fields] OR "renal diseases chronic"[All Fields] OR "kidney disease*" [All Fields] OR "renal disease*" [All Fields] OR "kidney failure"[All Fields] OR "renal failure"[All Fields] OR "CKF"[All Fields] OR "CKD"[All Fields] OR "CRF"[All Fields] OR "CRD"[All Fields] OR "renal impairment*" [All Fields] OR "end stage kidney disease"[All Fields] OR "disease end stage kidney"[All Fields] OR "end stage kidney disease"[All Fields] OR "kidney disease end stage"[All Fields] OR "Chronic Kidney Failure"[All Fields] OR "end stage renal disease"[All Fields] OR "disease end stage renal"[All Fields] OR "end stage renal disease"[All Fields] OR "renal disease end stage"[All Fields] OR "renal disease end stage"[All Fields] OR "renal failure end stage"[All Fields] OR "End-Stage Renal Failure"[All Fields] OR "renal failure end stage"[All Fields] OR "renal failure chronic"[All Fields] OR "Chronic Renal Failure"[All Fields] OR ("kidney failure, chronic"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "failure"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "Chronic Kidney Failure"[All Fields] OR "esrd"[All Fields] OR "ESKD"[All Fields] OR "ESRF"[All Fields] OR "ESKF"[All Fields] AND ("dapagliflozin"[Supplementary Concept] OR ("dapagliflozin"[Supplementary Concept] OR "dapagliflozin"[All Fields] OR "dapagliflozin s"[All Fields]) OR ("dapagliflozin propanediol"[All Fields] OR "dapagliflozin"[Supplementary Concept] OR "dapagliflozin"[All Fields] OR "farxiga"[All Fields] OR "dapagliflozin s"[All Fields]) OR ("dapagliflozin"[Supplementary Concept] OR "dapagliflozin"[All Fields] OR "forxiga"[All Fields] OR "bms 512148"[All Fields] OR "BMS512148"[All Fields] OR "bms 512148"[All Fields] OR "461432-26-8"[All Fields] OR "1ull0qj8uc"[EC/RN Number] OR "s1548"[All Fields]) AND (("meta-analysis"[Publication Type] OR "meta analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[All Fields] OR "literature review"[All Fields] OR "review literature"[All Fields] OR "meta analy*" [Text Word] OR "metaanal*" [Text Word] OR ("systematic*" [All Fields] AND ("review*" [All Fields] OR "overview*" [All Fields])) OR "meta-analysis"[Publication Type] OR "review"[Publication Type] OR "review"[Title]) NOT ("case report"[All Fields] OR "letter"[Publication Type] OR "historical article"[Publication Type]))

147 em 05/04/2022

**EMBASE®
(Elsevier®)
(para ECR)**

('chronic kidney failure'/exp OR 'kidney disease'/exp OR 'kidney failure'/exp OR 'renal impairment'/exp OR 'end stage renal disease'/exp OR 'chronic renal insufficienc*' OR 'chronic kidney insufficienc*' OR (('chronic kidney diseas*' OR 'chronic renal diseas*' OR 'kidney diseas*' OR 'renal diseas*' OR 'kidney failure' OR 'renal failure') AND ckf) OR ckd OR crf OR crd OR 'renal impairment*' OR 'end-stage kidney disease' OR 'end-stage renal disease' OR 'end-stage renal failure' OR 'chronic renal failure' OR esrd OR eskd) AND ('dapagliflozin'/exp OR dapagliflozin OR farxiga OR forxiga OR 'bms 512148' OR 'bms512148' OR 'bms-512148' OR '461432 26 8' OR 1ull0qj8uc OR s1548) AND ('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*:de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti) AND ('article'/it OR 'article in press'/it)

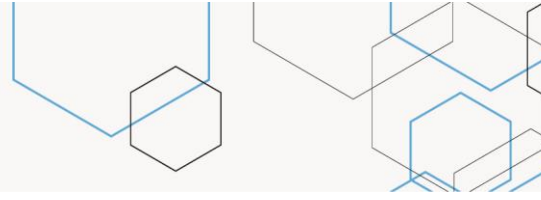
308 em 05/04/2022

**EMBASE®
(Elsevier®)
(para RS)**

('chronic kidney failure'/exp OR 'kidney disease'/exp OR 'kidney failure'/exp OR 'renal impairment'/exp OR 'end stage renal disease'/exp OR 'chronic renal insufficienc*' OR 'chronic kidney insufficienc*' OR (('chronic kidney diseas*' OR 'chronic renal diseas*' OR 'kidney diseas*' OR 'renal diseas*' OR 'kidney failure' OR 'renal failure') AND ckf) OR ckd OR crf OR crd OR 'renal impairment*' OR 'end-stage kidney disease' OR 'end-stage renal disease' OR 'end-stage renal failure' OR 'chronic renal failure' OR esrd OR eskd) AND ('dapagliflozin'/exp OR dapagliflozin OR farxiga OR forxiga OR 'bms 512148' OR 'bms512148' OR 'bms-512148' OR '461432 26 8' OR 1ull0qj8uc OR s1548) AND ('meta analysis'/exp OR (meta AND (analy* OR metaanalys*)) OR (systematic AND (review* OR overview*)) OR

76 em 05/04/2022

	'reference lists':ab OR bibliograph*:ab OR 'hand search*':ab OR 'manual search*':ab OR 'relevant journals':ab OR (('data extraction':ab OR 'selection criteria':ab) AND review:pt)) NOT (comment OR letter OR editorial) NOT animal NOT (animal AND human)	
Biblioteca Cochrane	('chronic renal insufficienc*' OR 'chronic kidney insufficienc*' OR (('chronic kidney diseas*' OR 'chronic renal diseas*' OR 'kidney diseas*' OR 'renal diseas*' OR 'kidney failure' OR 'renal failure') AND ckf) OR ckd OR crf OR crd OR 'renal impairment*' OR 'end-stage kidney disease' OR 'end-stage renal disease' OR 'end-stage renal failure' OR 'chronic renal failure' OR esrd OR eskd) AND dapagliflozin	0 em 05/04/2022
ClicalTrials.gov (U.S. National Library of Medicine)	dapagliflozin Chronic Kidney Diseases	17 em 05/04/2022
LILACS	("Insuficiência Renal Crônica" or "Doença Crônica Renal" or "Doença do Rim Crônica" or "Doença Renal Crônica" or "Doenças Crônicas do Rim" or "Doenças Crônicas Renais" or "Doenças do Rim Crônicas" or "Doenças Renais Crônicas" or "Insuficiência Crônica do Rim" or "Insuficiência Crônica Renal" or "Insuficiência do Rim Crônica" or "Insuficiências Crônicas do Rim" or "Insuficiências Crônicas Renais" or "Insuficiências do Rim Crônicas" or "Insuficiências Renais Crônicas" or "Nefropatia Crônica" or "Nefropatias Crônicas" or "Renal Insufficiency, Chronic" or "Insuficiencia Renal Crónica" or "Insuffisance rénale chronique") AND (dapagliflozina or dapagliflozin)	71 em 05/04/2022.
WHO registry	dapagliflozin	47 em 05/04/2022.



ANEXO 2 – DESCRIÇÃO DETALHADA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NO PARECER

Estudo	População	Braços (intervenções e comparadores)	Desfechos	Resultados
<p>Pollock <i>et al.</i>, 2019. Estudo clínico de fases 2/3, multicêntrico, controlado randomizado, duplo-cego. Austrália, Canadá, Japão, Coréia do Sul, México, África do Sul, Espanha, Taiwan e Estados Unidos. (2019) DELIGHT. NCT02547935.</p>	<p>Adultos, com média de idade de 64 anos, em sua maioria caucasianos ou asiáticos, de ambos os sexos com doença renal crônica moderada a severa, micro ou macroalbuminúria, e diagnosticados com diabetes tipo 2 por mais de 12 meses.</p> <p>Critérios de inclusão:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Relação albumina-creatinina 30–3500 mg/g; 2. Taxa de filtração glomerular 25–75 mL/min por 1,73 m²; 3. HbA_{1c} de 7,0–11,0% (53–97 mmol/mol); 4. Em tratamento com hipoglicemiantes e anti-hipertensivos (IECA ou BRA) por pelo menos 12 semanas antes da randomização. <p>Critérios de exclusão:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico de diabetes tipo 1; 2. Doença renal não relacionada à diabetes; 3. Doença cardiovascular severa; 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Intervenção 1: Dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia por 24 semanas (n=145); 2. Intervenção 2: Dapagliflozina 10 mg em associação a saxagliptina 2,5 mg, uma vez ao dia por 24 semanas (n=155); 3. Comparador: Placebo por 24 semanas (n=148). <p>99% dos pacientes nos grupos dapagliflozina e placebo faziam uso de IECA no momento do estudo.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Primário (somente para dapagliflozina isolada): Diferença média das variações (%) na relação albumina-creatinina entre a linha de base e 24 semanas entre os grupos dapagliflozina e placebo. Comparação entre os grupos com análise de superioridade. 2. Secundário: Proporção de pacientes que atingiram uma redução de mais de 30% na relação albumina-creatinina em relação à linha de base; 3. Exploratório: Diferença média das variações (%) da excreção de albumina em 24 horas entre a linha de base e 24 semanas entre os grupos dapagliflozina e placebo. 4. Segurança: Diferença média das variações nas taxas de filtração glomerular (eGFR) entre a linha de base e 24 semanas entre os grupos placebo e dapagliflozina. 	<p>Foram considerados apenas os resultados relacionados ao grupo intervenção 1.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diferença média das variações (%) na relação albumina-creatinina entre a linha de base e 24 semanas entre os grupos placebo e dapagliflozina: Diferença média em relação ao placebo: –21,0% (IC 95% –34,1 a –5,2; p=0,011). Limite de superioridade ≤0,025 foi atingido. 2. Proporção de pacientes que atingiram uma redução de mais de 30% na relação albumina-creatinina em relação à linha de base: 31,3% (45/144) no grupo placebo e 45,0% (63/140) no grupo dapagliflozina (razão de chances OR 1,9 (IC 95% 1,1–3,0); p=0,013).

	<p>4. Histórico de dois ou mais eventos de hipoglicemia dentro das 12 últimas semanas antes da randomização;</p> <p>5. Doença hepática;</p> <p>6. Pressão sanguínea não controlada.</p>		<p>Os desfechos relacionados à glicemia não foram considerados de interesse para esta análise.</p>	<p>3. Diferença média das variações (%) da excreção de albumina em 24 horas entre a linha de base e 24 semanas entre os grupos dapagliflozina e placebo: placebo -0,9 (IC 95% -23,0 a 27,6); dapagliflozina -20,6 (IC 95% -38,9 a 3,2); Dif. nas variações médias -19,9% (IC 95% -35,6 a -0,3); p=0,047.</p> <p>4. Diferença média das variações nas taxas de filtração glomerular (eGFR) entre a linha de base e 24 semanas entre os grupos placebo e dapagliflozina: -2,4 mL/min por 1,73 m² (IC 95% -4,2 a -0,5); p=0,011.</p>
<p>Heerspink <i>et al.</i>, 2020. Estudo clínico de fase 3 multicêntrico, controlado randomizado, quadruplo-cego. 21 países. (2020) DAPA-CKD; NCT03036150.</p>	<p>Adultos, com média de idade de 62 anos, em sua maioria caucasianos ou asiáticos, de ambos os sexos com doença renal crônica, devida, principalmente, à nefropatia diabética. Foram incluídos participantes com e sem diagnóstico de diabetes tipo 2.</p> <p>Crítérios de inclusão:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Taxa de filtração glomerular 25–75 mL/min por 1,73 m²; 2. Evidência de albuminúria no período de pelo menos 3 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Intervenção: Dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia por mediana de tempo de 2,4 anos (n=2.152); 2. Comparador: Placebo por mediana de tempo de 2,4 anos (n=2.152). <p>67% faziam uso de BRA e 31% de IECA no momento do estudo.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Primário composto: Tempo até um evento. Os eventos poderiam ser os seguintes: um declínio de pelo menos 50% na taxa de filtração glomerular estimada; diagnóstico de doença renal em estágio terminal ou morte por causas renais ou cardiovasculares; 2. Secundário composto: Tempo até um evento. Os eventos poderiam ser os seguintes: declínio sustentado de pelo menos 50% na taxa de filtração 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tempo até um declínio de pelo menos 50% na taxa de filtração glomerular estimada; diagnóstico de doença renal em estágio terminal ou morte por causas renais ou cardiovasculares: ocorreram eventos em 197 participantes (9,2%) que utilizaram dapagliflozina e em 312 no grupo placebo (14,5%). Hazard ratio HR 0,61; IC 95% 0,51 a 0,72; P<0,001. NNT 19 (IC 95% 15 a 27).

	<p>meses antes do início do estudo. Relação albumina-creatinina 200–5000 mg/g;</p> <p>3. Em tratamento com anti-hipertensivos (IECA ou BRA) por pelo menos 4 semanas antes da primeira visita.</p> <p>Critérios de exclusão:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico de rins policísticos de origem autossômica dominante ou recessiva; nefrite lúpica; vasculite por anticorpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA); 2. Em tratamento com medicamentos citotóxicos, imunossupressores ou imunoterápicos para doença renal no período de 6 meses antes do início do estudo; 3. Histórico de transplante de órgãos; 4. Histórico de tratamento prévio com inibidores SGLT2 no período de 8 semanas antes do início do estudo; 5. Diagnóstico de diabetes tipo 1; 6. Insuficiência cardíaca congestiva (classe IV da NYHA); 7. Histórico de infarto do miocárdio, angina instável, 		<p>glomerular estimada; diagnóstico de doença renal em estágio terminal ou morte por causas renais;</p> <p>3. Secundário composto: Tempo até um evento. Os eventos poderiam ser os seguintes: hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares;</p> <p>4. Eventos adversos sérios, eventos adversos que resultaram na descontinuação do tratamento e eventos adversos de interesse.</p>	<p>2. Tempo até um declínio de pelo menos 50% na taxa de filtração glomerular estimada; diagnóstico de doença renal em estágio terminal ou morte por causas renais: HR 0,56 (IC 95% 0,45 a 0,68; P<0,001);</p> <p>3. Tempo até hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares: HR 0,71 (IC 95% 0,55 a 0,92; p=0,009);</p> <p>4. Qualquer evento adverso sério: Grupo dapagliflozina: 633/2149 (29,5%) e grupo placebo: 729/2149 (33,9%); p=0,002.</p> <p>Eventos adversos que resultaram na descontinuação do tratamento: Grupo dapagliflozina: 118/2149 (5,5%) e grupo placebo: 123/2149 (5,7%); p=0,79.</p> <p>Eventos adversos de interesse: amputação: dapagliflozina: 35/2149 (1,6%) e placebo 39/2149 (1,8%); p=0,73; cetoacidose diabética: dapagliflozina: 0/2149 e placebo: 2/2149 (<0.1); p=0,50; fraturas: dapagliflozina: 85/2149 (7,2%) e placebo 69/2149 (8,7%)p=0,22; evento adverso</p>
--	---	--	---	---

	<p>derrame ou acidente isquêmico transitório.</p>			<p>relacionado aos rins: dapagliflozina: 155/2149 (7,2%) e placebo : 188/2149 (8,7%); p=0,07; hipoglicemia dapagliflozina: 14/2149 (5,9%) e placebo: 28/2149 (1,3%);p=0,04; depleção de volume: dapagliflozina: 127/2149 (5,9%) e placebo 90/2149 (4,2%); p=0,01.</p>
<p>Fioretto <i>et al.</i>, 2018. Estudo clínico de fase 3, multicêntrico, controlado randomizado, duplo-cego. Estados Unidos, Bulgária, República Tcheca, Itália, Polônia, Espanha e Suécia. (2018) DERIVE; NCT02413398.</p>	<p>Adultos com média de idade de 65 anos, de ambos os sexos, em sua maioria caucasianos. Diagnosticados com diabetes tipo 2 e doença renal crônica em estágio 3A.</p> <p>Critérios de inclusão:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Histórico de diabetes tipo 2 por mais de 12 meses; 2. Controle glicêmico inadequado (HbA1c $\geq 7,0\%$ e $\leq 11\%$); 3. Em tratamento estável com hipoglicemiantes; 4. Doença renal crônica em estágio 3A. <p>Critérios de exclusão:</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Histórico de cetoacidose diabética ou coma hiperosmolar não cetótico; 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia por 24 semanas (n=160); 2. Comparador: Placebo por 24 semanas (n=161). <p>82 a 85% em uso de IECA ou BRA.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Desfecho exploratório: Diferença média das variações da relação albumina:creatinina (UACR) entre a linha de base e 24 semanas entre os grupos dapagliflozina e placebo. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diferença média das variações da relação albumina:creatinina entre dapagliflozina e placebo na semana 24: Dif. Méd. 8,0% (IC 95% -14,4, 36,3]; P = 0,513). <p>Resultado no subgrupo de pacientes com UACR ≥ 30 mg/g na linha de base na semana 24: Dif. Méd. -14,0% (IC 95% -42,3, 28,0); P = 0,454.</p>

	<ol style="list-style-type: none"> 6. Hipertensão severa não controlada; 7. Histórico de infarto do miocárdio; cirurgia cardíaca ou revascularização; angina instável; insuficiência cardíaca; derrame ou acidente isquêmico transitório ou arritmia cardíaca. 8. Doença renal que não nefropatia diabética ou nefropatia diabética com nefroesclerose; 9. Doença hepática; 10. Tratamento com inibidores SGLT2; GLP-1 ou insulina de ação lenta ou rápida durante a fase de recrutamento. 			
<p>Petrykiv <i>et al.</i>, 2018. Estudo clínico controlado randomizado, duplo-cego, com cruzamento (<i>cross-over</i>). Holanda. NTR 4439.</p>	<p>Adultos com média de idade de 61 anos, de ambos os sexos, em sua maioria caucasianos.</p> <p>Critérios de inclusão:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Relação albumina-creatinina 100–3500 mg/g; 2. Taxa de filtração glomerular ≥ 45 mL/min por $1,73$ m²; 3. HbA_{1c} de 55–100 mmol/mol; 4. Em tratamento com anti-hipertensivos (IECA ou BRA) por pelo menos 4 semanas antes da randomização. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dapagliflozina 10 mg por dia durante 6 semanas e depois <i>cross-over</i> para placebo por 6 semanas (n=17); 2. Placebo por 6 semanas e depois <i>cross-over</i> para dapagliflozina 10 mg por dia por 6 semanas (n=17). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Primário: Variação (%) na excreção de albumina em 24 horas (24h UAE) após 6 semanas de tratamento; 2. Secundário: Variação (%) na relação albumina-creatinina após 6 semanas; 3. Secundário: Taxa de filtração glomerular após 6 semanas. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Variação (%) na excreção de albumina em 24 horas após 6 semanas: Diminuição de 36,2% em relação ao placebo (IC 95% 22,9 a 47,2; P<0,001). 2. Variação (%) na relação albumina-creatinina: Diminuição de 29,7% em relação ao placebo (IC 95% -40,7 a -16,8; P<0,001). 3. Taxa de filtração glomerular: Diminuição de 4,8 mL/min/1,73 m² (IC 95% -6,7 a -3,0) para dapagliflozina e aumento de 0,9 mL/min/1,73

	<p>Critérios de exclusão:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hipertensão arterial não controlada (>180/110 mmHg); 2. Histórico de eventos cardiovasculares nos últimos 6 meses antes do início do estudo; 3. Em uso de pioglitazona, análogos do GLP-1, inibidores DDP-IV e inibidores SGLT-2. 			<p>m² (IC 95% -1,5 a 3,3) para placebo; p<0,001.</p>
<p>Wiviott <i>et al.</i>, 2019. Estudo clínico de fase 3 multicêntrico, controlado randomizado, quadruplo-cego. 33 países. (2019) DECLARE-TIMI 58; NCT01730534.</p>	<p>Adultos com média de idade de 64 anos, de ambos os sexos, em sua maioria caucasianos, diagnosticados com diabetes tipo 2 e <i>clearance</i> de creatinina ≥60 mL/min. Pacientes com múltiplos fatores de risco para doença cardiovascular aterosclerótica ou com a doença já estabelecida. A taxa de filtração glomerular de 45% dos participantes estava entre 60 e 90 mL/min/1,73 m².</p> <p>Critérios de exclusão:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico de diabetes tipo 1; 2. Histórico de câncer de bexiga; 3. Histórico de tratamento com radiação na região do abdômen ou pélvis; 4. Cistite crônica ou infecção recorrente do trato urinário. 	<ol style="list-style-type: none"> 3. Dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia por mediana de 4,2 anos (n=8.582); 4. Comparador: Placebo por mediana de 4,2 anos (n=8.578). <p>81,3% em uso de IECA ou BRA.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Primário: Composto definido como morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio ou derrame isquêmico; 2. Primário: Composto definido como morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca; 3. Secundário: Composto definido como um decréscimo sustentado de 40% ou maior na taxa de filtração glomerular (para <60 mL/min/1,73 m²) ou diagnóstico de doença renal em estágio final ou morte por causas renais ou cardiovasculares; 4. Secundário: Composto definido como um decréscimo sustentado de 40% ou maior 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio ou derrame isquêmico: Não foi diferente de placebo HR 0,93 (IC 95% 0,84 a 1,07; p= 0,17); 2. Morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca: Favorece dapagliflozina, HR 0,83 (IC 95% 0,73 a 0,95; p=0,005). Diminui a taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca (HR 0,73 (IC 95% 0,61 a 0,88), mas não diminui a taxa de mortalidade (HR 0,98 IC 95% 0,82 a 1,17); 3. Decréscimo sustentado de 40% ou maior na taxa de filtração glomerular (para <60 mL/min/1,73 m²) ou

			<p>na taxa de filtração glomerular (para <60 mL/min/1,73 m²) ou diagnóstico de doença renal em estágio final ou morte por causas renais;</p> <p>5. Secundário: Morte por qualquer causa.</p>	<p>diagnóstico de doença renal em estágio final ou morte por causas renais ou cardiovasculares: Favorece dapagliflozina HR 0,76 (IC 95% 0,67 a 0,87);</p> <p>4. Decréscimo sustentado de 40% ou maior na taxa de filtração glomerular (para <60 mL/min/1,73 m²) ou diagnóstico de doença renal em estágio final ou morte por causas renais: Favorece dapagliflozina HR 0,53 (IC 95% 0,43 a 0,66);</p> <p>5. Morte por qualquer causa: Sem diferença em relação ao placebo HR 0,93 (IC 95% 0,82 a 1,04).</p>
<p>McMurray <i>et al.</i>, 2019. Estudo clínico de fase 3 multicêntrico, controlado randomizado, quadruplo-cego. 20 países. (2019) DAPA-HF; NCT03036124</p>	<p>Adultos com média de idade de 66 anos, de ambos os sexos em sua maioria caucasianos e asiáticos, diagnosticados com insuficiência cardíaca (classificação funcional NYHA II, III, IV) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 40% ou menos.</p> <p>Critérios de inclusão:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Insuficiência cardíaca sintomática por pelo menos 2 meses; 2. Níveis de NT-proBNP elevados; 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia por mediana de 1,5 ano (n=2.373); 2. Comparador: Placebo por mediana de 1,5 ano (n=2.371). <p>56% em uso de IECA e 26 a 28% em uso de BRA.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Primário: Composto definido como piora da insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares. A piora da IC foi definida como hospitalização não planejada ou necessidade de tratamento intravenoso para IC; 2. Secundário: Composto definido como piora na função renal (declínio sustentado na taxa de filtração glomerular de 50% ou maior); diagnóstico de doença renal em estágio 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Piora da insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares: favorece dapagliflozina HR 0,74 (IC 95% 0,65 a 0,85; p<0,001). Hospitalização por insuficiência cardíaca, favorece dapagliflozina HR 0,70 (IC 95% 0,59 a 0,83) e morte por causas cardiovasculares também favorece dapagliflozina HR 0,82 (IC 95% 0,69 a 0,98). NNT para prevenir um evento foi de 21 (IC 95% 15 a 38);



	<p>3. Em tratamento para insuficiência cardíaca;</p> <p>4. Taxa de filtração glomerular ≥ 30 mL/min/1,73 m².</p> <p>Critérios de exclusão:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Em tratamento prévio com inibidores SGLT2 nas últimas 8 semanas anteriores ao início do estudo; 2. Diagnóstico de diabetes tipo 1; 3. Hipotensão sintomática; 4. Insuficiência cardíaca descompensada ou hospitalização por IC descompensada nas últimas 4 semanas anteriores ao recrutamento; 5. IM, angina instável, derrame, acidente isquêmico transitório nas últimas 12 semanas anteriores ao recrutamento; 6. Revascularização coronariana ou reparo ou reposição de válvulas cardíacas nas últimas 12 semanas anteriores ao recrutamento; 7. Em terapia de ressincronização cardíaca; 8. Histórico de transplante cardíaco; 9. Bradicardia sintomática; 		<p>terminal ou morte por causas renais;</p> <p>3. Secundário: Morte por qualquer causa.</p>	<p>2. Piora na função renal; diagnóstico de doença renal em estágio terminal ou morte por causas renais: Não foi diferente de placebo HR 0,71 (IC 95% 0,44 a 1,16);</p> <p>3. Morte por qualquer causa: Favorece dapagliflozina HR 0,83 (IC 95% 0,71 a 0,97).</p>
--	--	--	---	---



	10. Doença renal severa, instável ou rapidamente progressiva.			
--	---	--	--	--

ANEXO 3 – RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INDIVIDUAIS PARA CADA DESFECHO (RoB 2)

1. DESFECHO - Decréscimo da TFG; DREF ou morte por causas renais (três estudos incluídos na metanálise)

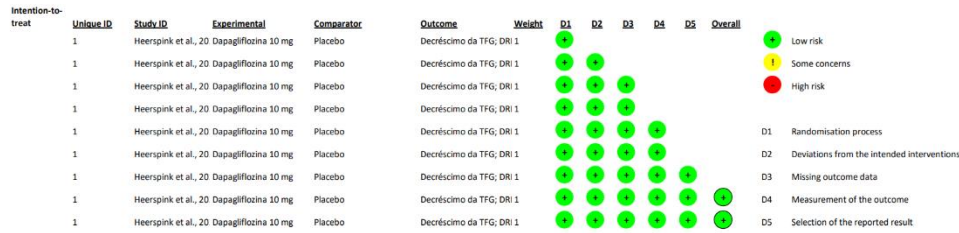


Figura 32 - Risco de viés para o estudo de Heerspink et al., 2020 (primeira análise).

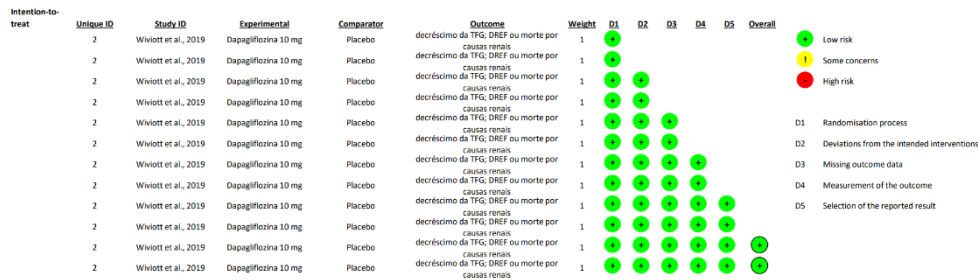


Figura 33 - Risco de viés para o estudo de Wiviott et al., 2019 (primeira análise).

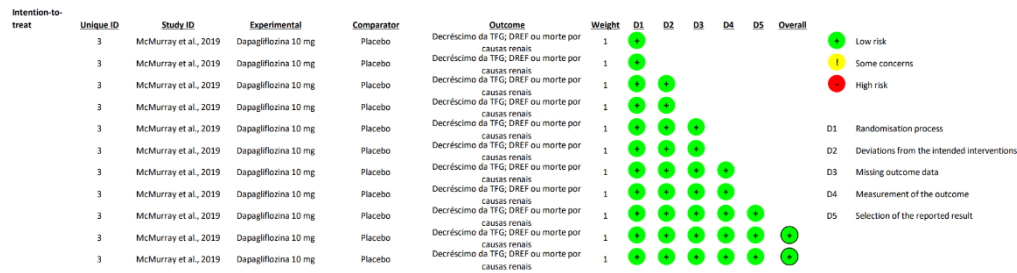


Figura 34 - Risco de viés para o estudo de McMurray et al., 2019.

2. DESFECHO - Decréscimo da TFG; DREF ou morte por causas renais ou cardiovasculares (dois estudos incluídos na metanálise)

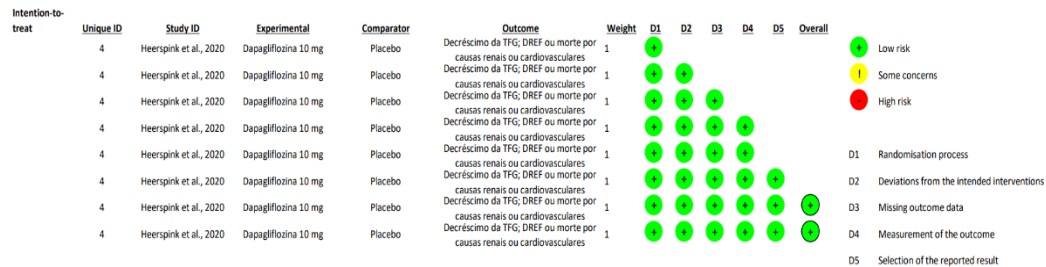


Figura 35 - Risco de viés para o estudo de Heerspink et al., 2020 (segunda análise).



Figura 36 - Risco de viés para o estudo de Wiviott et al., 2019 (segunda análise).

3. DESFECHO - Mortalidade por todas as causas

Para este desfecho foram incluídos três estudos na metanálise (Heerspink, Wiviott e McMurray). Em análise dos estudos para este desfecho considerou-se que não havia justificativas para que o risco de viés fosse diferente dos atribuídos aos estudos nas análises anteriores. Portanto, para esse desfecho o risco de viés foi considerado baixo para os três estudos.

4. DESFECHO – Eventos cardiovasculares em indivíduos com doença renal

Em análise dos estudos para este desfecho considerou-se que não havia justificativas para que o risco de viés fosse diferente dos atribuídos aos estudos nas análises anteriores. Portanto, para esse desfecho o risco de viés foi considerado baixo para os três estudos.

5. DESFECHO – Segurança

Em análise dos estudos para este desfecho considerou-se que não havia justificativas para que o risco de viés fosse diferente dos atribuídos aos estudos nas análises anteriores. Portanto, para esse desfecho o risco de viés foi considerado baixo para os três estudos.

ANEXO 4 – QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Dapagliflozina comparado a placebo para doença renal crônica

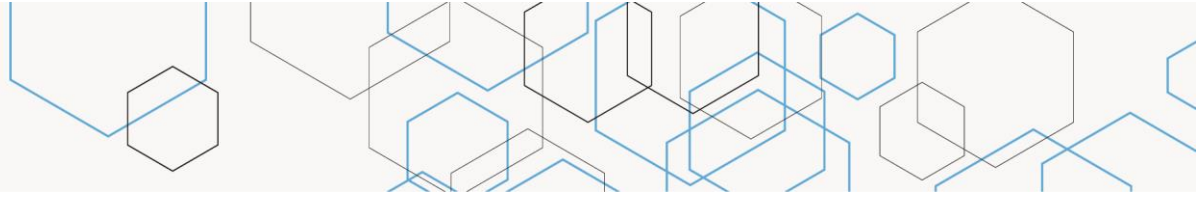
Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral sobre a evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com dapagliflozina		Risco com placebo	Diferença de risco com dapagliflozina

Decréscimo sustentado de 40 a 50% na taxa de filtração glomerular; diagnóstico de doença renal em estágio final ou morte por causas renais (avaliado com: Hazard Ratio)

26.208 (3 ECRs)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	Todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	⊕⊕⊕⊕ Alta	13.101 participantes	13.107 participantes	HR 0.56 (0.48 para 0.64)	Baixo	
										0 por 1.000	-- por 1.000 (de -- para --)

Decréscimo TGF, DREF ou morte por causas renais ou cardiovasculares

21464 (2 ECRs)	não grave	grave ^b	grave ^c	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	10.730 participantes	10.734 participantes	HR 0.69 (0.55 para 0.85)	Baixo	
										0 por 1.000	-- por 1.000 (de -- para --)



Dapagliflozina comparado a placebo para doença renal crônica

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
----------------------	--	--	--	--	--	--	-----------------------	--	--	--	--

Mortalidade por todas as causas

26208 (3 ECRs)	não grave	não grave	grave ^{a,d}	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	13.101 participantes	13.107 participantes	HR 0.84 (0.72 para 0.97)	Baixo	
										0 por 1.000	-- por 1.000 (de -- para --)

Quaisquer eventos adversos sérios

26177 (3 ECRs)	não grave	não grave	grave ^e	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	4823/13086 (36.9%)	4453/13091 (34.0%)	RR 0.91 (0.87 para 0.96)	369 por 1.000	33 menos por 1.000 (de 48 menos para 15 menos)
-------------------	-----------	-----------	--------------------	-----------	--------	------------------	--------------------	--------------------	-----------------------------	---------------	---

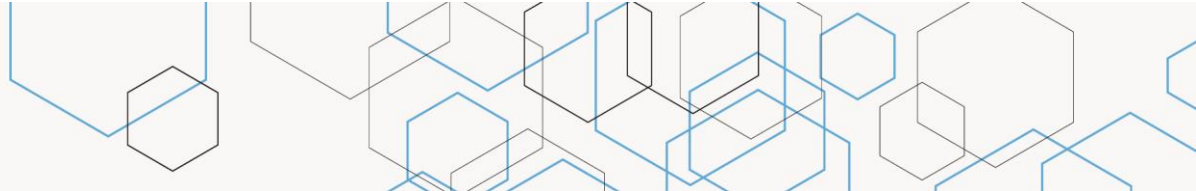
Eventos adversos relacionados à descontinuação dos tratamentos

26177 (3 ECRs)	não grave	não grave	grave ^f	grave ^g	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	831/13086 (6.4%)	922/13091 (7.0%)	RR 1.06 (0.92 para 1.24)	64 por 1.000	4 mais por 1.000 (de 5 menos para 15 mais)
-------------------	-----------	-----------	--------------------	--------------------	--------	---------------	------------------	------------------	-----------------------------	--------------	---

Amputação

26177 (3 ECRs)	não grave	não grave	grave ^h	grave ⁱ	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	164/13086 (1.3%)	171/13091 (1.3%)	RR 1.04 (0.84 para 1.29)	13 por 1.000	1 mais por 1.000 (de 2 menos para 4 mais)
-------------------	-----------	-----------	--------------------	--------------------	--------	---------------	------------------	------------------	-----------------------------	--------------	--

Cetoacidose diabética



Dapagliflozina comparado a placebo para doença renal crônica

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
26185 (3 ECRs)	não grave	grave ^l	grave ^k	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	14/13094 (0.1%)	30/13091 (0.2%)	OR 2.07 (1.15 para 3.74)	1 por 1.000	1 mais por 1.000 (de 0 menos para 3 mais)

Fratura

26177 (3 ECRs)	não grave	não grave	grave ^k	grave ^g	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	164/13086 (1.3%)	171/13091 (1.3%)	RR 1.04 (0.84 para 1.29)	13 por 1.000	1 mais por 1.000 (de 2 menos para 4 mais)
-------------------	-----------	-----------	--------------------	--------------------	--------	---------------	------------------	------------------	-----------------------------	--------------	--

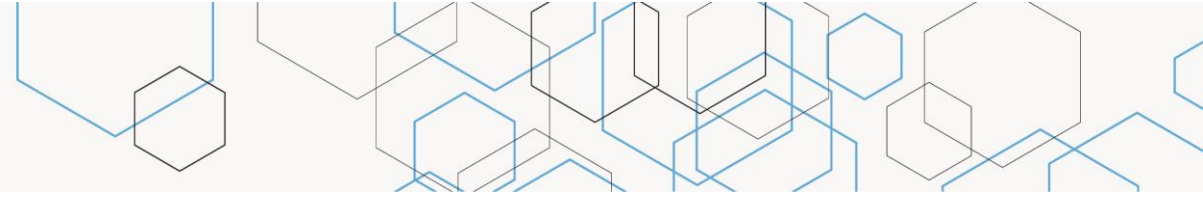
Eventos adversos relacionados aos rins

26177 (3 ECRs)	não grave	grave ^l	grave ^k	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	533/13086 (4.1%)	393/13091 (3.0%)	RR 0.73 (0.59 para 0.92)	41 por 1.000	11 menos por 1.000 (de 17 menos para 3 menos)
-------------------	-----------	--------------------	--------------------	-----------	--------	---------------	------------------	------------------	-----------------------------	--------------	--

Hipoglicemia severa

26177 (3 ECRs)	não grave	não grave	grave ^k	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	115/13086 (0.9%)	76/13091 (0.6%)	RR 0.66 (0.50 para 0.88)	9 por 1.000	3 menos por 1.000 (de 4 menos para 1 menos)
-------------------	-----------	-----------	--------------------	-----------	--------	------------------	------------------	-----------------	-----------------------------	-------------	--

Depleção de volume



Dapagliflozina comparado a placebo para doença renal crônica

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
26177 (3 ECRs)	não grave	não grave	grave ^k	grave ⁱ	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	459/13086 (3.5%)	518/13091 (4.0%)	RR 1.14 (0.96 para 1.36)	35 por 1.000	5 mais por 1.000 (de 1 menos para 13 mais)

CI: Intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio; OR: Razão de chances; RR: Risco relativo

Explicações

- a. Em dois dos três estudos a maioria dos participantes não era diagnosticada com doença renal crônica
- b. A heterogeneidade estatística associada à medida sumária de efeito foi substancial ($I^2=74\%$).
- c. Em um dos estudos a maioria dos participantes não era diagnosticada com doença renal crônica
- d. Em dois dos três estudos a maioria dos participantes não era diagnosticada com doença renal crônica
- e. Em dois dos três estudos a maioria dos participantes não era diagnosticada com doença renal crônica
- f. Em dois dos três estudos a maioria dos participantes não era diagnosticada com doença renal crônica
- g. O intervalo de confiança abrange efeitos em sentidos opostos
- h. Em dois dos três estudos a maioria dos participantes não era diagnosticada com doença renal crônica
- i. O intervalo de confiança abrange efeitos em sentidos opostos
- j. Medida de heterogeneidade estatística $I^2= 60\%$
- k. Em dois dos três estudos a maioria dos participantes não era diagnosticada com doença renal crônica
- l. Heterogeneidade estatística $I^2= 68\%$

